



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA EM GATO

Sofia Catarina Jones Pêtas dos Santos

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias  
Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada  
Niza  
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Villa  
de Brito

ORIENTADOR

Dr. Pedro Bragança Parreira

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Manuela Grave  
Rodeia Espada Niza

2017

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA EM GATO

Sofia Catarina Jones Pêtas dos Santos

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias  
Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada  
Niza  
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Villa  
de Brito

ORIENTADOR

Dr. Pedro Bragança Parreira

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Manuela Grave  
Rodeia Espada Niza

2017

LISBOA

---

## DECLARAÇÃO

Nome \_\_\_\_\_

Endereço eletrónico \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Número do Bilhete de Identidade \_\_\_\_\_

Título: Dissertação  Tese

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Orientador(es)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ Ano de conclusão \_\_\_\_\_

Designação do Mestrado

\_\_\_\_\_

Nos exemplares das teses de doutoramento ou dissertações de mestrado entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito legal na Biblioteca Nacional e pelo menos outro para a Biblioteca da FMV-ULISBOA deve constar uma das seguintes declarações:

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da ULisboa, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

*(indicar a data da realização das provas públicas)*

Assinatura: \_\_\_\_\_

## Agradecimentos

---

Em primeiro lugar, agradeço à Professora Doutora Manuela Grave Rodeia Espada Niza pela oportunidade de realizar o estágio curricular na Azevet e por toda a confiança depositada durante o mesmo. Pelo profissionalismo e pela partilha de conhecimentos, o meu muito obrigada.

A todo o corpo clínico da Azevet e a cada um em especial. Ao Dr. Rodrigo Niza, por inculcar em mim uma curiosidade constante e por me lembrar todos os dias a importância da busca incessante pelo conhecimento. À Dra. Sílvia Spínola, por todos os ensinamentos transmitidos e pelo incentivo na procura da excelência em todo e qualquer ato clínico. Ao Dr. Pedro Parreira, pelas vastas sessões de esclarecimentos e pelo incentivo constante. À Joana Carvalho e à Sandra Almeida, por toda amizade, apoio diário e por me fazerem sempre questionar os meus limites.

À Jess, a minha companheira de curso. Obrigada por toda a ajuda, disponibilidade e paciência. Porque para além de colega, levo comigo uma amiga para a vida.

À Inês, à Rafa, à Rita, à Mónica, à Ana e ao Manel, por terem tornado esta jornada muito mais fácil e animada. À Clara e à Rita o meu enorme e especial agradecimento pela ajuda, tolerância e por serem uma fonte inesgotável de motivação e força.

Ao Luís, por estar sempre presente. Pelo carinho, pela ternura e por toda a paciência durante esta etapa.

Ao meu irmão e à minha cunhada, por me mostrarem todos os dias o significado da palavra “amizade”. Por tudo o que acrescentam à minha vida.

À minha mãe, exemplo de força e coragem, que sempre me apoiou incondicionalmente e nunca me permitiu desistir dos meus sonhos.

À minha querida avó, por todos os valores transmitidos que são o reflexo de tudo aquilo que sou.

Ao meu avô, que está em tudo o que faço. Hoje e sempre.



## **INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA EM GATO**

A insuficiência pancreática exócrina tem sido uma doença pouco estudada em gatos, com poucos artigos científicos publicados acerca do tema, o que muito contribuiu para que esta doença continue a ser considerada rara nesta espécie.

Esta síndrome ocorre devido a uma síntese e secreção inadequadas de enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas exócrino. A inespecificidade da sintomatologia, que muitas vezes difere do quadro clínico típico da doença apresentado pelo cão, associada aos achados imagiológicos inconsistentes e às análises laboratoriais, geralmente, normais torna o seu diagnóstico difícil de estabelecer, e constitui um desafio na prática clínica. Não existe cura para a IPE e na maior parte dos casos o tratamento com suplementação enzimática prolonga-se por toda a vida do paciente.

Este trabalho visa relatar dois casos clínicos de felinos com insuficiência pancreática exócrina, demonstrando a importância de considerar esta doença no diagnóstico diferencial em gatos de qualquer idade que apresentem sintomatologia digestiva vaga e inespecífica, de modo a realizar um diagnóstico correto, assim como um tratamento e monitorização adequados.

**Palavras-chave:** IPE, gato, pâncreas, diagnóstico, tratamento



## **EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN THE CAT**

Exocrine pancreatic insufficiency has been not much studied disease in cats, with few published scientific articles regarding the topic. That was highly contributed for this condition to be considered rare in this species.

This syndrome occurs due to an inadequate synthesis and secretion of digestive enzymes produced by the exocrine pancreas. The non-specificity of this clinical condition, which very often differs from the typical condition present in dogs, associated with the inconsistent imaging findings and laboratorial analysis that are often normal, make its diagnosis hard to determine, turning it into a challenge in clinical practice. There is no known cure for EPI and in the majority of cases, enzymatic supplementation treatment is extended throughout the patient's lifespan.

The aim of this study is to report two clinical cases of felines with exocrine pancreatic insufficiency, demonstrating the importance of considering this disease as a part of the differential diagnosis in cats of any age that show vague and unspecific digestive symptomatology, so as to perform an accurate diagnosis and correct treatment and monitoring.

Key words: EPI, cat, pancreas, diagnosis, treatment



## Índice Geral

---

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	iv
Abstract.....	vi
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos.....	ix
Lista de figuras .....	x
Lista de tabelas .....	x
Lista de quadros.....	x
<b>I. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Anatomia e embriologia pancreática na espécie felina .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Vascularização e sistema linfático .....</b>	<b>3</b>
<b>3. Inervação pancreática .....</b>	<b>3</b>
<b>4. Fisiologia pancreática .....</b>	<b>4</b>
<b>5. Fisiologia do pâncreas exócrino.....</b>	<b>5</b>
<b>6. Mecanismos de regulação da secreção pancreática exócrina .....</b>	<b>8</b>
<b>7. Mecanismos de proteção contra a autodigestão celular .....</b>	<b>11</b>
<b>8. Insuficiência pancreática exócrina felina .....</b>	<b>12</b>
<b>9. Etiologia .....</b>	<b>13</b>
<b>10. Patogênese .....</b>	<b>15</b>
<b>11. Epidemiologia.....</b>	<b>20</b>
<b>12. Sinais clínicos .....</b>	<b>20</b>
<b>13. Diagnóstico .....</b>	<b>22</b>
13.1. Anamnese e Exame Físico.....	23
13.2. Exames laboratoriais .....	24
13.3. Histopatologia .....	25
13.4. Diagnóstico de imagem .....	25
13.4.1 Radiografia abdominal .....	25
13.4.2 Ecografia abdominal.....	26
13.4.3. Outros meios de diagnóstico de imagem .....	27
13.5. Testes laboratoriais.....	27
13.5.1. Imunorreatividade semelhante à tripsina felina (FTLI).....	27
13.5.2. Outros exames de diagnóstico laboratoriais .....	31
<b>14. Tratamento.....</b>	<b>32</b>
14.1. Suplementação com enzimas pancreáticas .....	32
14.2. Antiácidos .....	34
14.3. Suplementação vitamínica.....	35
14.4. Dieta.....	37
14.5. Antibióticos .....	38
14.6. Outras terapêuticas .....	39
<b>15. Monitorização do paciente .....</b>	<b>39</b>
<b>16. Prognóstico .....</b>	<b>40</b>
<b>II CASOS CLÍNICOS .....</b>	<b>41</b>
<b>1. Caso Clínico 1.....</b>	<b>41</b>
1.1. Identificação .....	41
1.2. Anamnese .....	41

1.3. Exame Físico .....	41
1.4. Exames Complementares .....	41
1.4.1. Hemograma.....	41
1.4.2. Análises Bioquímicas .....	42
1.4.3. Medição da T4 .....	42
1.5. Estudo Imagiológico.....	43
1.5.1. Radiografia Abdominal .....	43
1.5.2. Ecografia Abdominal.....	43
1.6. Laparotomia Exploratória.....	43
1.7. Resultado da Análise Histopatológica .....	45
1.8. Resultados das medições séricas de fTLI, folato e cobalamina .....	45
<b>2. Caso Clínico 2.....</b>	<b>46</b>
2.1. Identificação .....	46
2.2. Anamnese .....	46
2.3. Exame Físico .....	46
2.4. Exames Complementares .....	46
2.4.1. Hemograma.....	46
2.4.2. Análises Bioquímicas .....	47
2.4.3. Ionograma .....	47
2.4.4. Endocrinologia .....	48
2.6. Estudo Imagiológico.....	48
2.6.1. Radiografia Abdominal .....	48
2.6.2. Ecografia Abdominal.....	48
2.7. Laparotomia Exploratória.....	49
2.8. Resultado da Análise Histopatológica .....	50
2.9. Resultados das medições séricas de fTLI, folato e cobalamina .....	50
<b>3. Diagnóstico definitivo de ambos os casos clínicos .....</b>	<b>51</b>
<b>4. Tratamento e evolução de ambos os casos clínicos .....</b>	<b>51</b>
<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>52</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>67</b>

## Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

---

<b>%</b> – Percentagem	<b>IBD</b> – Doença Inflamatória Intestinal
<b>°C</b> – Graus Celsius	<b>IM</b> – Intramuscular
<b>µg</b> – Microgramas	<b>IPE</b> – Insuficiência pancreática exócrina
<b>ACh</b> – Acetilcolina	<b>K<sup>+</sup></b> – Ião potássio
<b>ADN</b> – Ácido desoxirribonucleico	<b>L</b> – Litro
<b>ALT</b> – Alanina aminotransferase	<b>LL</b> – Laterolateral
<b>AST</b> – Aspartato aminotransferase	<b>mg</b> – Miligramas
<b>BID</b> – Duas vezes ao dia	<b>mL</b> – Mililitro
<b>CCK</b> – Colecistocinina	<b>nmol</b> - Nanomoles
<b>Cl<sup>-</sup></b> – Ião cloro	<b>Na<sup>+</sup></b> – Ião sódio
<b>dl</b> – Decilitro	<b>ng</b> – Nanogramas
<b>DM</b> – Diabetes <i>mellitus</i>	<b>PLI</b> – Imunorreatividade da lípase pancreática
<b>DRC</b> – Doença renal crônica	<b>PO</b> – Via oral ( <i>per os</i> )
<b>ELISA</b> ( <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> ) – Ensaio de imunoabsorção enzimática	<b>PSTI</b> – ( <i>Pancreatic secretory trypsin inhibitor</i> ) – Inibidor pancreático da secreção da tripsina
<b>FA</b> – Fosfatase alcalina	<b>RIA</b> – Rádio-imunoensaio
<b>FeLV</b> – Vírus da leucemia felina	<b>SC</b> – Subcutâneo
<b>FI</b> – Fator intrínseco	<b>SID</b> – Uma vez por dia
<b>FIV</b> – Vírus da imunodeficiência felina	<b>SIBO</b> ( <i>Small Intestinal Bacterial Overgrowth</i> ) – Sobrecrecimento bacteriano no intestino delgado
<b>fL</b> – Femtolitro	<b>TLI</b> – Imunorreatividade semelhante à tripsina
<b>fPLI</b> – Imunorreatividade da lípase pancreática felina	<b>TAP</b> – Péptido de ativação do tripsinogénio
<b>fTLI</b> – Imunorreatividade semelhante à tripsina felina	<b>UI</b> – Unidades internacionais
<b>g</b> – Gramas	<b>VD</b> – Ventro-dorsal
<b>h</b> – Horas	
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> – Bicarbonato	

## Lista de figuras

---

<b>Figura 1.</b> Representação da localização do pâncreas na cavidade abdominal e a sua relação topográfica com os órgãos adjacentes na espécie felina.....	1
<b>Figura 2.</b> Esquema representativo da organização estrutural do pâncreas exócrino e endócrino.....	4
<b>Figura 3.</b> Imagem histológica do pâncreas.....	4
<b>Figura 4.</b> Cascata de ativação de proteases e fosfolípases pancreáticas.....	10
<b>Figura 5.</b> (A) Radiografia VD e (B) Radiografia LL evidenciando o aumento da radiopacidade no abdômen craniomedial, na zona do pâncreas.....	43
<b>Figura 6.</b> Aparência intracirúrgica do pâncreas. Zonas de calcificação dispersas no parênquima pancreática.....	44
<b>Figura 7.</b> Aparência intracirúrgica do pâncreas. O órgão encontra-se claramente atrofiado.....	44
<b>Figura 8.</b> (A) Radiografia VD e (B) radiografia LL sem alterações a nível abdominal...	48
<b>Figura 9.</b> Ecografia abdominal do paciente em corte transversal evidenciando o pâncreas atrofiado e o aumento de espessura do duodeno.....	49
<b>Figura 10:</b> Imagem ecográfica do ducto colédoco e o ducto pancreático, sendo por outro lado difícil identificar o pâncreas.....	49
<b>Figura 11:</b> Aspeto do pâncreas do segundo paciente observado intracirurgicamente. É de salientar a nítida atrofia do órgão, adjacente ao duodeno.....	50

## Lista de tabelas

---

<b>Tabela 1.</b> Produtos secretados pelo pâncreas exócrino.....	8
<b>Tabela 2:</b> Diagnósticos diferenciais para diferentes sinais de IPE felina.....	23
<b>Tabela 3:</b> Síntese dos valores de TLI envolvidos no diagnóstico de IPE felina.....	29
<b>Tabela 4:</b> Resultados do hemograma do caso clínico 1.....	42
<b>Tabela 5:</b> Resultados das análises bioquímicas do caso clínico 1.....	42
<b>Tabela 6.</b> Resultados das medições séricas de fTLI, folato e cobalamina do caso clínico 1.....	45
<b>Tabela 7.</b> Resultados do hemograma do caso clínico 2.....	52
<b>Tabela 8.</b> Resultados das análises bioquímicas do caso clínico 2.....	47
<b>Tabela 9.</b> Resultados das ionograma do caso clínico 2.....	47
<b>Tabela 10.</b> Resultados das medições séricas de fTLI, folato e cobalamina do caso clínico 2.....	47

## Lista de quadros

---

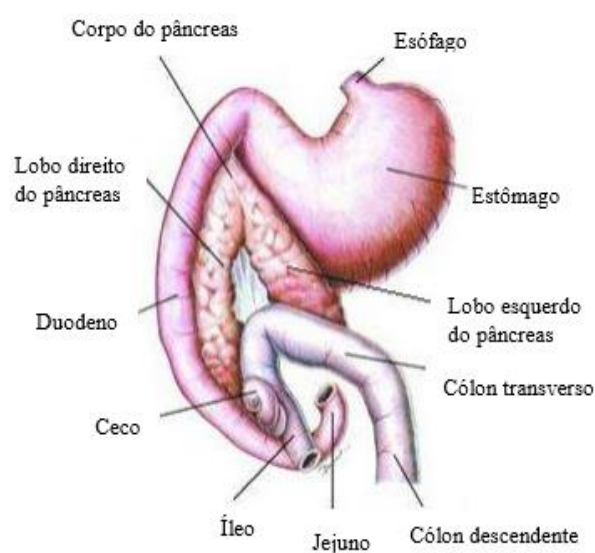
<b>Quadro 1:</b> Causas para o insucesso da terapêutica de suplementação enzimática.....	34
--	----

### 1. Anatomia e embriologia pancreática na espécie felina

Na espécie felina o pâncreas é uma glândula alongada e delgada que apresenta uma coloração rosa pálida, em forma de V invertido ou *boomerang* e pesa aproximadamente 10 gramas (Noort, 2010; Kealy, McAllister, & Graham, 2011; Langley-Hobbs, Demetriou, & Ladlow, 2013). Este órgão glandular situado na região cranial do abdômen é constituído por um lobo direito e um lobo esquerdo que se unem num ângulo agudo, formando uma estrutura não facilmente discernível denominada corpo (Steiner, 2008; Cáceres, 2011; Nelson & Couto, 2014). O lobo direito encontra-se no mesoduodeno, justaposto ao duodeno proximal e estende-se posteriormente ao longo do duodeno descendente, do piloro para o ceco. Ao contrário do cão, o seu terço distal curva cranialmente, conferindo-lhe um aspeto de gancho na extremidade. O lobo esquerdo está contido no folheto dorsal do omento maior, inicia-se junto ao piloro e estende-se ao longo da grande curvatura do estômago em posição próxima ao cólon transversos (figura 1) (Etue, Penninck, Labato, Pearson, & Tidwell, 2001.; Fisher & Cornell, 2003; Washabau & Day, 2013).

O pâncreas desenvolve-se a partir dos botões embrionários dorsal e ventral na zona que irá originar a porção mais cranial do duodeno. A primeira rotação do estômago vai provocar um movimento dorsal do botão ventral, que vai dar origem a uma parte do corpo pancreático assim como a uma porção do fígado, e este funde-se com o botão dorsal, que originará o lobo direito e esquerdo, assim como uma parte do corpo do pâncreas (Hyttel, 2010). Uma vez que tanto o botão ventral como o dorsal, e conseqüentemente os seus ductos associados, podem envolver durante o desenvolvimento, a anatomia do sistema ductal apresenta muitas variações entre espécies e, em menor grau, variações a nível individual (Williams, 2005).

**Figura 1.** Representação da localização do pâncreas na cavidade abdominal e a sua relação topográfica com os órgãos adjacentes na espécie felina (Adaptado de Hill's, 2007).



Na maioria dos gatos o ducto pancreático é o único que persiste e funde-se com o ducto colédoco, entrando em conjunto na papila duodenal maior. Esta característica anatômica torna possível que qualquer obstrução mecânica ou funcional resulte em refluxo biliar para o ducto pancreático, o que pode explicar o facto da inflamação do pâncreas e colangiohepatite/colangite ocorrerem concomitantemente com bastante frequência (Steiner, 2008; Jergens & Allenspach, 2016). Contudo, em aproximadamente 20% dos gatos o ducto pancreático acessório está também presente, o qual se abre entre 1 a 3 cm da papila duodenal menor. Pelo contrário, em 68% dos cães está presente apenas o ducto pancreático acessório que é formado pela junção de dois ductos, cada um com origem num dos lobos pancreáticos, e termina junto da papila duodenal menor. O ducto pancreático, se presente, emerge do ducto do lobo direito ou do lobo esquerdo e entra no duodeno, na papila duodenal maior, adjacente ao ducto colédoco. No cão, o ducto pancreático acessório é o maior dos dois e transporta a maioria do fluido pancreático (Cornell, 2012).

O lúmen do ducto pancreático está separado do duodeno por um esfíncter muscular, essencial na prevenção do refluxo do conteúdo duodenal para o ducto pancreático, denominado esfíncter de Oddi (Steiner, 2008).

Relativamente à anatomia microscópica, o pâncreas é formado por dois tipos de tecido glandular funcionalmente distintos: o tecido exócrino e o tecido endócrino (Herdt & Sayegh, 2013). O pâncreas exócrino é constituído por células acinares, células centroacinares e células dos ductos enquanto o pâncreas endócrino é composto por agrupamentos de células epiteliais denominadas ilhéus de Langerhans (Williams, 2005; Herdt & Sayegh, 2013; Washabau & Day, 2013).

Estruturalmente, o pâncreas exócrino está dividido em pequenos lóbulos, cada um dos quais representa uma subdivisão do parênquima que converge para um ducto interlobular (Marino & Gorelick, 2017). O sistema ductal, através do qual as secreções do pâncreas exócrino são transportadas para o lúmen intestinal, inicia-se como pequenos canais dentro dos ácinos, que progridem para ductos intralobulares (Brown, Van Wettere, & Cullen, 2017). Estes canais são tributários de ductos interlobulares maiores, os quais convergem para um ducto principal que conecta todo o órgão com o lúmen do trato gastrointestinal (Junqueira & Carneiro, 2013).

Dentro dos lóbulos encontram-se as unidades secretoras funcionais da glândula, cada uma composta por um ácino e um pequeno ducto intercalado (Marino & Gorelick, 2017).

## **2. Vascularização e sistema linfático**

O pâncreas é um órgão abundantemente irrigado por ramos da artéria celíaca e artéria mesentérica cranial (Williams, 2005). A irrigação sanguínea do lobo direito é principalmente assegurada pelas artérias pancreatoduodenais cranial e caudal que se ramificam, respetivamente, da artéria hepática e da artéria mesentérica cranial. O lobo esquerdo é irrigado por ramos pancreáticos da artéria esplénica. No entanto, ramos da artéria gastroduodenal e da artéria hepática comum também participam na sua irrigação (Williams, 2005; Cornell, 2012; Fossum & Caplan, 2013; Washabau & Day, 2013).

A drenagem venosa do órgão é realizada por tributárias da veia porta. No lobo direito é realizada pela veia pancreaticoduodenal caudal enquanto que no lobo esquerdo é realizada por duas veias que terminam na veia esplénica (Washabau & Day, 2013).

No gato, assim como no cão, não existe suprimento sanguíneo direto no pâncreas exócrino. Em vez disso, existe um sistema de sangue da veia porta nos ácinos dos ilhéus de Langerhans que promove a comunicação entre o pâncreas exócrino e o pâncreas endócrino. Como o sangue circula primeiramente nos ilhéus de Langerhans, as hormonas secretadas por estas células vão circular nos capilares acinares, estimulando as células acinares para a secreção de enzimas. O pâncreas tem a capacidade de autorregular parte da sua secreção exócrina (Williams, 2005; Washabau & Day, 2013).

Os vasos linfáticos pancreáticos são abundantes e drenam para os linfonodos duodenais, hepáticos, esplénicos e mesentéricos (Dyce *et al.*, 2010; Washabau & Day, 2013).

## **3. Inervação pancreática**

A inervação do tecido pancreático é feita através de aferentes do sistema nervoso simpático e parassimpático. As fibras simpáticas derivam dos plexos celíaco e mesentérico cranial e acompanham as artérias no seu percurso até ao órgão. As fibras parassimpáticas são ramificações do nervo vago (Washabau & Day, 2013).

Os ilhéus de Langerhans assim como as células acinares pancreáticas são inervadas por neurónios colinérgicos que sinapsam com fibras vagais. A secreção pancreática exócrina é estimulada pela atividade parassimpática e inibida pela atividade simpática (Cornell, 2012; Washabau & Day, 2013). O tónus simpático parece suprimir a secreção pancreática no período de jejum, mas o mecanismo dominante na regulação da secreção pancreática é a via parassimpática (Marino & Gorelick, 2017). Um componente neuronal intrínseco está também presente, com gânglios intrapancreáticos dispersos no parênquima (Williams, 2005; Charles, 2007).

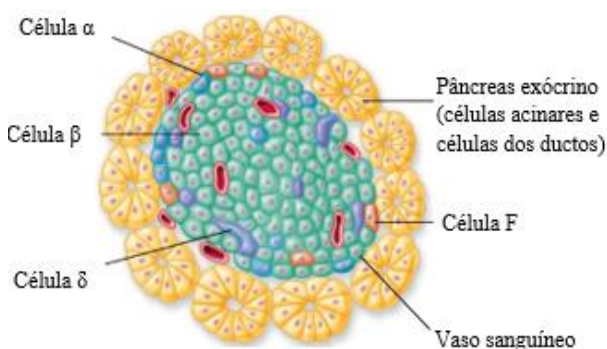
Os neurónios pancreáticos sintetizam, armazenam e libertam várias substâncias ativas, como a acetilcolina, a noraepinefrina, o óxido nítrico, o péptido intestinal vasoativo, o peptídeo libertador de gastrina, o neuropeptídeo y e a galanina (Charles, 2007).

#### 4. Fisiologia pancreática

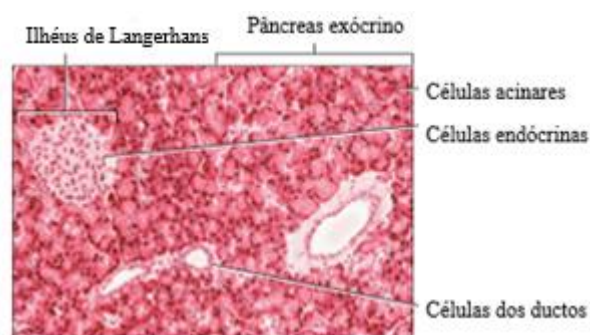
O pâncreas é uma glândula mista, exócrina e endócrina (figura 2 e figura 3), lobulada e encapsulada, que regula dois grandes processos fisiológicos do organismo: a digestão e o metabolismo da glucose (Cornell, 2012; Frappier, 2013; Junqueira & Carneiro, 2013).

O pâncreas exócrino, juntamente com o fígado, as glândulas salivares e o trato gastrointestinal, formam o aparelho digestivo (Hornbuckle, Simpson, & Tennant, 2008). O tecido exócrino representa 98% do parênquima pancreático e a sua principal função é ajudar na digestão e absorção do alimento, assim como na proteção contra a autodigestão (Mansfield & Jones, 2001; Noort, 2010, Cornell, 2012). Esta porção do pâncreas é constituída por células acinares, que sintetizam enzimas digestivas e as armazenam em grânulos de zimogénio e pelas células centroacinares e células dos ductos que modificam a composição eletrolítica do líquido secretado pelas células acinares. A secreção pancreática exócrina é responsável por iniciar a digestão de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, facilitar a absorção de cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) no íleo distal através da secreção do fator intrínseco (FI), neutralizar a ingesta ácida que chega ao duodeno e regular a flora bacteriana através da secreção de proteínas antibacterianas (Williams, 2005; Herdt & Sayegh, 2013; Washabau & Day, 2013).

**Figura 2.** Esquema representativo da organização estrutural do pâncreas exócrino e endócrino (Adaptado de Stanfield, 2013).



**Figura 3.** Imagem histológica do pâncreas (Adaptado de Stanfield, 2013).



O pâncreas endócrino é composto por agrupamentos de células epiteliais endócrinas denominados ilhéus de Langerhans que segregam hormonas para a corrente sanguínea e representam cerca de 2% da massa total do órgão (Cornell, 2012; Junqueira & Carneiro, 2013).

A maioria dos ilhéus tem 100 a 200  $\mu\text{m}$  de diâmetro e, por norma, contêm centenas de células, dispostas em cordões em volta dos quais existe uma abundante rede de capilares sanguíneos com células endoteliais fenestradas. A envolver o ilhéu existe uma camada de tecido conjuntivo, separando-a do tecido pancreático restante (Junqueira & Carneiro, 2013). Cada ilhéu é constituído por quatro tipos distintos de células: células  $\beta$ , células  $\alpha$ , células  $\delta$  e células F, as quais produzem insulina, glucagina, somatostatina e polipeptídeo pancreático, respetivamente. As células  $\beta$  são as mais numerosas, representando cerca de 60-75% das células nos ilhéus. Embora assumam funções diferenciadas, estão todas envolvidas na homeostasia da glucose (Greco & Stabenfeldt, 2008; Cornell, 2012; Bonner-Weir, 2014).

O pâncreas apresenta uma pequena capacidade de regeneração após um processo de necrose das células acinares (Brown *et al.*, 2017). Caso ocorra uma lesão limitada com perda de uma pequena quantidade de células exócrinas pode ocorrer restituição total do parênquima exócrino devido a divisões mitóticas e hipertrofia das células acinares viáveis. As lesões parenquimatosas extensas ou persistentes podem resultar na proliferação de células precursoras que se situam dentro ou adjacentes ao epitélio ductal (Charles, 2007; Brown *et al.*, 2017). Após uma lesão pancreática aguda e se ocorrer destruição de tecido de alguma dimensão, há pouca evidência de regeneração do pâncreas exócrino e a fibrose é a principal resposta. A proliferação dos ductos e a atrofia dos lóbulos pancreáticos ocorrem também após uma lesão pancreática significativa (Brown *et al.*, 2017). Contudo, o sucesso destes processos de reparação é influenciado pela atividade de vários fatores de crescimento, pela integridade do suprimento sanguíneo ao órgão e pela fibrose que se instala (Charles, 2007).

## **5. Fisiologia do pâncreas exócrino**

Para que os nutrientes contidos no alimento possam ser digeridos e reduzidos em partículas mais simples de modo a permitir a sua absorção, é necessária uma integração das funções motoras, secretoras e de absorção do aparelho gastrointestinal. Neste processo participam tanto o sistema nervoso como o sistema endócrino que interagem, de modo a controlar as secreções digestivas para que as enzimas sejam secretadas e ativadas, a fim de atuarem sobre os nutrientes em quantidades adequadas num meio com pH ideal (Rodrigues, Fonseca, & Neves, 2005).

O processo de digestão passa pela quebra física e química das partículas alimentares em subunidades apropriadas para a sua absorção. Durante a digestão química ocorre uma reação de hidrólise catalisada por enzimas digestivas no trato gastrointestinal, em que as ligações químicas são rompidas pela inserção de uma molécula de água. Os hidratos de carbono, as proteínas, os lípidos e os ácidos nucleicos sofrem uma clivagem mediada por essa reação.

Assim, as enzimas digestivas são fundamentais para que ocorram os processos de digestão e absorção dos nutrientes (Herdt & Sayegh, 2013a). Ainda que a digestão de cada componente da dieta sofra mais que um processo, a maioria dos gatos requer, pelo menos, alguma função pancreática para que seja possível ocorrer a digestão. No entanto, existem relatos isolados de pacientes com praticamente nenhuma função pancreática exócrina residual, os quais não apresentavam qualquer sinal clínico de má digestão (Steiner, 2008).

O fluido pancreático desempenha um papel fundamental na digestão e absorção dos nutrientes (Lindkvist, 2013). É composto por água, aniões, catiões e FI que são secretados pelas células dos ductos, e também por enzimas digestivas e proteínas antimicrobianas (Lindkvist, 2013; Washabau, 2013a) entre outros componentes (tabela 1). Daqui resulta um líquido alcalino, rico em bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) que ajuda a neutralizar o ácido proveniente do estômago. Este tamponamento é essencial pois as enzimas digestivas requerem um pH alcalino para exercerem a sua função (Randall, Burggren, French, & Eckert, 2000; Herdt & Sayegh, 2013; Nelson & Couto, 2014).

As células acinares pancreáticas sintetizam e secretam enzimas digestivas, algumas das quais são sintetizadas sob a sua forma precursora inativa, denominados zimogénios, de modo a que não ocorra autodigestão do órgão. De um modo geral, qualquer enzima com capacidade de digestão da membrana celular é secretada na sua forma inativa, enquanto enzimas que digerem componentes que estão localizados dentro de organelos celulares são secretados como enzimas ativas (Steiner, 2008; Herdt & Sayegh, 2013; Washabau & Day, 2013). Assim, nas células acinares são produzidas pré-enzimas e pré-pró-enzimas, as quais são englobadas no retículo endoplasmático rugoso, onde lhes é removido um pequeno péptido, dando origem, respetivamente, às enzimas ativas e aos zimogénios. Estes vão ser processadas e armazenados em grânulos de zimogénios que serão libertados no lúmen dos ductos por exocitose (Steiner, 2008).

O trispsinogénio, quimiotrispsinogénio, proelastase, profosfolípase e procarboxipeptidase são enzimas pancreáticas sintetizadas e armazenadas na forma de zimogénios. Paralelamente, são secretadas enzimas na sua forma ativa como a lípase, a amílase, a carboxielastase, a desoxiribonuclease e a ribonuclease. Apesar das enzimas pancreáticas serem essenciais na digestão dos vários componentes da dieta, também as enzimas orais, gástricas e intestinais são necessárias para que decorra todo este processo (Steiner, 2008; Washabau & Day, 2013).

A  $\alpha$ -amílase está envolvida na digestão dos hidratos de carbono em dissacarídeos, trissacarídeos e oligossacarídeos. O pâncreas é a única fonte desta enzima no caso do gato, contudo em algumas espécies pode também ser produzida pelas glândulas salivares (Pang &

Cheung, 2000; Herdt & Sayegh, 2013a; Nelson & Couto, 2014;), como é o caso do porco (Tarpley, 2011).

As proteínas são digeridas como aminoácidos simples por enzimas proteolíticas. A maioria são endopeptidases como a tripsina, a quimiotripsina e a elastase que ao quebrarem as ligações peptídicas no interior da cadeia de aminoácidos vão produzir péptidos de cadeia curta, que serão posteriormente hidrolisados pelas aminopeptidases da mucosa intestinal. As duas exopeptidases secretadas pelo pâncreas, carboxipeptidases A e B, libertam aminoácidos individuais das extremidades das cadeias peptídicas que vão ser diretamente absorvidos (Hornbuckle *et al.*, 2008; Herdt & Sayegh, 2013a).

Para a digestão dos constituintes lipídicos da dieta é necessário que os mesmos sofram hidrólise pela ação combinada da lipase e colipase. Devido às suas características hidrofóbicas, é necessário que ocorra um processo de emulsificação pelos sais biliares para que seja possível a absorção dos lípidos. A função da colipase é penetrar na barreira formada pelos sais biliares, de modo a permitir o acesso da lipase aos triglicéridos que se encontram subjacentes (Herdt & Sayegh, 2013a; Barrett, Barman, Boitano, & Brooks, 2016). Desta ação enzimática produzem-se ácidos gordos livres, glicerol e monoglicerídeos (Hornbuckle *et al.*, 2008). Um comprometimento da função pancreática exócrina leva à diminuição da capacidade da digestão das gorduras, da qual resulta uma diversidade de sinais clínicos (Lindkvist, 2013).

A colesterol esterase e a fosfolípase A são outras enzimas pancreáticas que catabolizam os lípidos, o que dá origem à formação de colesterol, lisofosfolípidos e ácidos gordos livres (Herdt & Sayegh, 2013a).

As células centroacinares assim como as células do ducto têm como função modificar a composição eletrolítica do líquido secretado pelas células acinares. Este líquido equipara-se inicialmente ao líquido extracelular, com uma concentração relativamente alta de sódio ( $\text{Na}^+$ ) e de cloro ( $\text{Cl}^-$ ). Na sua superfície, todas as referidas células possuem uma proteína transportadora que, ao transportar  $\text{HCO}_3^-$  para fora da célula por troca com  $\text{Cl}^-$ , aumenta a concentração de  $\text{HCO}_3^-$  no fluido pancreático. Embora as concentrações de  $\text{Cl}^-$  e  $\text{HCO}_3^-$  variem, as concentrações de  $\text{Na}^+$  e potássio ( $\text{K}^+$ ) mantêm-se semelhantes às do plasma. O  $\text{HCO}_3^-$  participa na neutralização do ácido clorídrico de modo a prevenir as lesões da mucosa intestinal, assim como proporcionar um aumento do pH duodenal que necessário à atividade enzimática pancreática (Washabau & Day, 2013).

As células do ducto pancreático são aquelas que produzem o FI. Este é exclusivamente secretado pelas células do ducto pancreático e liga-se à cobalamina de modo a ser possível a sua absorção a nível do íleo. Os gatos não têm capacidade de síntese de cobalamina e portanto, estão dependentes da sua presença na dieta (Cook *et al.*, 2011).

**Tabela 1.** Produtos secretados pelo pâncreas exócrino (Adaptado de Steiner, 2008).

Enzimas secretadas na forma inativa (zimogénios)	Enzimas secretadas na forma ativa	Outros produtos secretados
Tripsinogénio	Lípase	Água
Quimotripsinogénio	Amílase	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Proelastase	Carboxielastase	Procolípase
Profosfolipase	Desoxiribonuclease	FI
Procarboxipeptidase	Ribonuclease	Proteínas antimicrobianas
		PSTI
		Fatores tróficos do trato intestinal

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, bicarbonato; FI, fator intrínseco; PSTI, inibidor pancreático da secreção da tripsina (Pancreatic secretory trypsin inhibitor)

As alterações relacionadas com a idade incluem uma diminuição da taxa de fluxo pancreático, assim como uma redução na produção de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e de enzimas pancreáticas. Contudo, estas alterações não são observadas de modo constante nem estão geralmente associados à manifestação de sinais clínicos (Brown *et al.*, 2017).

## 6. Mecanismos de regulação da secreção pancreática exócrina

Todas as funções fisiológicas são reguladas e determinadas por múltiplas vias de sinalização, que são depois integradas de forma a obter uma resposta fisiológica do organismo (Hong *et al.*, 2014).

A secreção pancreática exócrina é controlada por um conjunto de complexos mecanismos neuroendócrinos, os quais são ativados durante a ingestão do alimento. A estimulação direta da função pancreática exócrina envolve várias hormonas, que se vão ligar a recetores das células pancreáticas, enquanto a estimulação indireta depende da ativação de reflexos nervosos autónomos (Jaworek, Nawrot-Porabka, Leja-Szpak & Konturek, 2010). No gato, os mecanismos hormonais são considerados os mais importantes (Mansfield & Jones, 2001).

Tanto o sistema nervoso central (SNC) como o sistema nervoso entérico (SNE) estão envolvidos na regulação neuronal da secreção pancreática exócrina (Jaworek *et al.*, 2010). As fibras nervosas que terminam nas proximidades das células acinares pancreáticas originam-se em corpos celulares do SNE e estendem-se pela parede intestinal e para o interior do pâncreas.

Esses neurónios ao receberem impulsos de outros neurónios do SNE ou das fibras parassimpáticas provenientes do nervo vago, são estimulados a libertar acetilcolina (ACh) (Herdt & Sayegh, 2013). Este neurotransmissor atua sobre os recetores muscarínicos das células acinares estimulando a secreção de enzimas digestivas (Phillips et al., 2010). A ACh é o principal neurotransmissor a atuar sobre as células pancreáticas, sendo libertado pelas fibras parassimpáticas vagais (Lee, Ohana, Park, Yang & Muallem, 2012; Herdt & Sayegh, 2013).

A regulação endócrina é exercida pelo sistema gastroenteropancreático que é constituído por um conjunto de células endócrinas dispersas no trato gastrointestinal e no pâncreas. Estas respondem a estímulos químicos e alterações de pH ou a estímulos hormonais provenientes da corrente sanguínea e ao estiramento da mucosa em consequência da passagem da digesta (Rodrigues *et al.*, 2005).

As células acinares, centroacinares e dos ductos possuem recetores na sua membrana para a ACh, colecistocinina (CCK) e secretina que, quando estão ocupados, resultam num estímulo para a produção de secreção pancreática (Herdt & Sayegh, 2013)

A CCK é secretada pelas células neuroendócrinas do jejuno e do íleo e os seus recetores estão presentes em maior número nas células acinares, atuando em resposta à presença de iões  $H^+$ , aminoácidos e, principalmente, lípidos (Hornbuckle *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2012; Marino & Gorelick, 2017). Esta hormona pode atuar diretamente sobre as células acinares ou indiretamente ao estimular os recetores das fibras vagais aferentes, que por sua vez estimulam a libertação de ACh que atua sobre os recetores muscarínicos das células acinares induzindo a secreção enzimática (Marino & Gorelick, 2017; Phillips et al., 2010). A CCK provoca ainda a contração da vesícula biliar e relaxamento do esfíncter de Oddi para permitir a entrada da bÍlis e fluido pancreático para o duodeno (Barrett *et al.*, 2016).

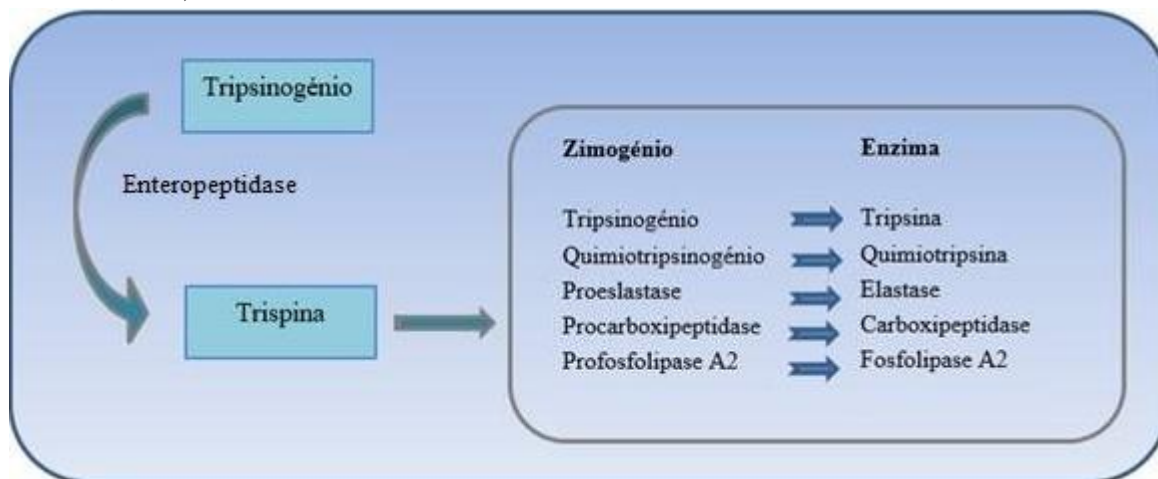
A secretina é o estimulador hormonal mais potente de secreção de fluido e  $HCO_3^-$  pelo pâncreas, atuando principalmente nas células centroacinares e do ducto pancreático (Lee *et al.*, 2012; Marino & Gorelick, 2017). Esta hormona é secretada pelas células neuroendócrinas do intestino delgado em resposta à acidificação duodenal e, em menor escala, aos lípidos e sais biliares (Barrett *et al.*, 2016; Marino & Gorelick, 2017). Tal como acontece com a CCK, a sua concentração plasmática aumenta após a refeição, e atinge os recetores celulares pancreáticos através da corrente sanguínea (Lee *et al.*, 2012; Marino & Gorelick, 2017). Esta hormona potencia a ação da CCK (Herdt & Sayegh, 2013; Barrett *et al.*, 2016) bem como a secreção biliar (Barrett *et al.*, 2016).

Outras substâncias também contribuem para a regulação do pâncreas exócrino, tais como a gastrina, o glucagina, o péptido intestinal vasoativo, a somastostatina, a bombesina e o polipéptido pancreático (Noort, 2010; Barrett *et al.*, 2016).

Devido à estimulação pela CCK, as enzimas digestivas armazenadas em grânulos de zimogénios vão ser libertadas por exocitose. Também, o fluido pancreático contendo as proenzimas é libertado no sistema de ductos pancreático até ao intestino, onde sofrem ativação (Raraty *et al.*, 2000), como é elucidado na figura 4. No duodeno, o tripsinogénio é ativado pela enteropeptidase, uma enzima produzida pelas células da mucosa duodenal (Herdt & Sayegh, 2013a) e deste processo resulta a tripsina, que atua como agente autocatalítico ativando mais tripsinogénio assim como outros zimogénios presentes no lúmen intestinal (Herdt & Sayegh, 2013a; Nelson & Couto, 2014).

A quantidade de secreção pancreática é regulada tanto em jejum como durante a digestão, ocorrendo variações cíclicas que correspondem a mudanças sequenciais de motilidade do intestino delgado. À medida que aumenta a motilidade duodenal aumenta a secreção pancreática, pelo que a secreção de enzimas atinge o seu máximo quando a motilidade intestinal é também máxima. Durante o período interdigestivo a taxa secretada representa apenas 10% a 20% da taxa por refeição (Marino & Gorelick, 2017).

**Figura 4.** Cascata de ativação de proteases e fosfolípases pancreáticas (Adaptado de Heilmann & Steiner, 2013).



A estimulação pancreática durante o processo digestivo compreende três fases: cefálica, gástrica e intestinal (Lee *et al.*, 2012; Herdt & Sayegh, 2013; Washabau & Day, 2013). Estas fases são sequenciais e acompanham a progressão do alimento no tubo digestivo de modo a maximizar a eficiência o processo digestivo (Marino & Gorelick, 2017).

A fase cefálica inicia-se através de uma resposta vagal a nível central iniciada pela visualização e o cheiro do alimento (Herdt & Sayegh, 2013). A ACh libertada pelas fibras vagais pós-ganglionares promove a secreção de iões  $H^+$  pelas células parietais do estômago. O ácido clorídrico produzido no estômago leva à libertação de secretina pelo duodeno, o que

estimula a secreção de  $\text{HCO}_3^-$  pelas células dos ductos (Cornell, 2012; Washabau & Day, 2013; Marino & Gorelick, 2017).

Durante a fase gástrica, a presença de alimento no estômago e a sua dilatação modula a secreção pancreática, sobretudo de  $\text{HCO}_3^-$ , uma vez que afeta a secreção de hormonas, estimula vias neuronais e modifica o pH, assim como a disponibilidade de nutrientes na porção proximal do intestino delgado (Marino & Gorelick, 2017). A presença de produtos de digestão de proteínas inicia a libertação de gastrina pelo estômago o que desencadeia a secreção pancreática exógena. Também a distensão gástrica provoca um reflexo vago, que estimula a secreção de secretina pelo duodeno (Washabau & Day, 2013; Marino & Gorelick, 2017).

Por último ocorre a fase intestinal, considerada a mais intensa e importante. Inicia-se quando o quimo entra no duodeno. A entrada do ácido clorídrico no duodeno, e em menor escala dos lípidos e sais biliares, estimula as células duodenais a libertar secretina a qual leva à produção de  $\text{HCO}_3^-$  pelas células dos ductos. Os lípidos e os aminoácidos estimulam as células do duodeno a libertar CCK que por seu lado promove a secreção de enzimas digestivas. A distensão duodenal resulta na produção de impulsos nervosos entéricos, o que leva à estimulação das células pancreáticas pela ACh (Herdt & Sayegh, 2013; Marino & Gorelick, 2017).

## **7. Mecanismos de proteção contra a autodigestão celular**

As células acinares pancreáticas têm a capacidade de destruir o pâncreas assim como outros tecidos adjacentes devido ao seu alto teor em proteases (Raraty *et al.*, 2000). Contudo, existem importantes mecanismos de defesa que atuam na prevenção da autodigestão pelas enzimas pancreáticas (Steiner, 2008).

Como já foi referido, o pâncreas sintetiza e secreta todas as proteases e fosfolípases sob a forma de zimogénios inativos (Williams, 2005). Estes zimogénios são armazenados em grânulos dentro das células acinares e mantidos separados dos lisossomas, uma vez que as enzimas lisossomais têm a capacidade de promover a sua ativação. As condições adversas dentro dos grânulos, como o pH, também inibem ativação dos zimogénios no seu interior (Steiner, 2008).

Quando o tripsinogénio é ativado em tripsina pela enteropeptidase é também formado durante esta reação o péptido de ativação do tripsinogénio (TAP). Em condições fisiológicas, o TAP encontra-se predominantemente no lúmen intestinal e não é absorvido (Stockham & Scott, 2008), pelo que a sua concentração plasmática é indetetável ou reduzida (Steiner & Xenoulis, 2013).

Os esfíncteres musculares nos ductos pancreáticos impedem o refluxo das enzimas ativadas a partir do lúmen duodenal, promovendo um fluxo unidirecional do fluido pancreático que o impede de voltar ao pâncreas, onde poderia ocorrer autodigestão do órgão (Charles, 2007; Steiner, 2008).

Caso ocorra ativação espontânea intrapancreática de tripsinogénio existem, pelo menos, dois mecanismos que limitam a ativação de outros zimogénios (Williams, 2005). O primeiro mecanismo é o facto de a tripsina ter uma forte capacidade para se auto hidrolisar (Williams, 2005; Noort, 2010). O segundo mecanismo está relacionado com inibidor pancreático da secreção da tripsina (*Pancreatic secretory trypsin inhibitor* - PSTI) ser uma molécula sintetizada, transportada e armazenada em conjunto com os zimogénios (Mansfield & Jones, 2001; Williams, 2005). O PSTI, inibe a atividade da tripsina ativada precocemente dentro das células acinares ou no sistema de ductos, evitando assim a cascata de ativação das restantes enzimas (Williams, 2005; Steiner, 2008). Este mecanismo de defesa deixa de ser eficaz quando mais de 10% da tripsina intracelular é ativada (Spillmann, 2017).

Se todas estas barreiras de segurança forem superadas e as enzimas pancreáticas ativas atingirem a corrente sanguínea, estas são removidas por inibidores das proteases como  $\alpha_1$ -antitripsina e  $\alpha_2$ -macroglobulina. Esta última ao ligar-se de forma irreversível com uma protease, sofre uma alteração na sua configuração formando um complexo que é eliminado pelo sistema reticuloendotelial. Já a ligação das proteases à  $\alpha_1$ - antitripsina é reversível, pelo que se pensa que a sua principal função seja ligar-se às proteases no espaço extravascular e transportá-las até às  $\alpha_2$ -macroglobulinas, uma vez que estas são demasiado grandes para o penetrar (Steiner, 2008; Noort, 2010).

## **8. Insuficiência pancreática exócrina felina**

A IPE é uma síndrome caracterizada pela síntese e secreção inadequadas de enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas exócrino (Steiner, 2017), causando a redução da atividade enzimática no lúmen intestinal para um nível abaixo do requerido para a manutenção do processo normal de digestão (Lindkvist, 2013).

A diminuição da atividade enzimática ocorre devido à perda das células acinares pancreáticas, por causas diversas, da qual resulta a falha de produção de todas as enzimas pancreáticas (Steiner, 2008), pelo que a IPE é mais considerada um diagnóstico funcional que morfológico ou etiológico (Kook, Zerbe, & Reusch, 2011).

A inadequada produção e secreção de enzimas pancreáticas resulta em má absorção e má digestão (Nelson & Couto, 2014), que, conseqüentemente, se expressa num conjunto de

sinais clínicos não específicos, entre os quais estão a perda de peso, fezes volumosas e não moldadas, esteatorreia, polifagia e mau estado do pelo (Steiner, 2012).

Em casos raros, pode ocorrer a deficiência de somente uma das enzimas, o que provavelmente, não se acompanha de sinais clínicos. O mesmo não está descrito para o caso da lipase (Steiner, 2008). Com efeito, a sua deficiência isolada foi descrita como uma causa infrequente de IPE em humanos e encontra-se descrito um caso de suspeita em cão, razão pela qual se suspeita que uma situação semelhante possa ocorrer também em gatos (Steiner, 2012).

A considerável reserva funcional do pâncreas atrasa o início do quadro clínico da IPE (Charles, 2007). Com efeito, em humanos, os sinais clínicos típicos só se começam a manifestar quando mais de 90% do tecido pancreático exócrino se encontra não funcional (Thompson, Parnell, Hohenhaus, Moore, & Rondeau, 2009; Steiner, 2012). Já em clínica de animais de companhia, alguns autores referem que é necessário perder 85% a 90% do pâncreas para o início da IPE clínica (Charles, 2007; Ruaux, 2008), enquanto outros defendem que ainda não existe investigação suficiente em gatos (Kook *et al.*, 2011).

A IPE tem sido considerada rara em gatos (Xenoulis, Zoran, Fosgate, Suchodolski, & Steiner, 2016), mas em boa verdade tem sido pouco investigada (Heilmann & Steiner, 2013), razão pela qual existem poucos estudos sobre a mesma (Thompson *et al.*, 2009). Contudo, desde a introdução e validação do teste de imunorreatividade semelhante à tripsina felina (fTLI) foi demonstrado que esta doença ocorre com considerável frequência, embora permaneça menos comum em gatos que em cães (Steiner, 2012), espécie em que a IPE se encontra bem estudada e melhor descrita (Kook *et al.*, 2011).

O diagnóstico é baseado na medição da concentração sérica de fTLI, o qual é considerado como *gold standard* para o diagnóstico de IPE em gatos (Willard & Twedt, 2012; Kaiser, 2013; Xenoulis *et al.*, 2016).

## **9. Etiologia**

Nos gatos, a causa mais comum desta doença é a pancreatite crónica (Xenoulis *et al.*, 2016), a qual se suspeita ser responsável por perto de 100% dos casos (Steiner, 2017). Contudo, também a atrofia acinar pancreática e a aplasia ou hipoplasia pancreática são possíveis causas de IPE (Steiner, 2012; Cervantes, 2013).

Na literatura estão descritos apenas 3 casos de gatos em que a atrofia acinar pancreática foi a causa de IPE (Steiner, 2012), ao contrário dos cães, em que esta etiologia está associada a 50% dos casos (Steiner, 2017). Aplasia ou hipoplasia pancreática congénita também podem causar IPE, pelo que devem ser considerados quando o diagnóstico é feito em animais muito jovens. Apesar de até à data não haver nenhum registo na literatura de casos em gatos ou em

cães (Steiner, 2017) estão referidos casos de IPE em gatos com idade igual e inferior a 3 meses, o que sugere esta possibilidade (Baral, 2012).

Existem ainda outros casos que conduzem aos mesmos sinais clínicos da IPE e que requerem o mesmo tratamento (Steiner, 2012; Cervantes, 2013), tais como a obstrução dos ductos pancreáticos, quer seja devido a neoplasia (Nelson & Couto, 2014) quer à presença do trematode *Eurytrema procyonis*, a hiperacidez duodenal (Charles, 2007; Nelson & Couto, 2014), a insuficiente produção de enteropeptidase e a presença de sequelas (Steiner, 2012). Outra causa possível é deposição de substância amiloide, que causa lesão das células pancreáticas. No entanto este processo não foi definitivamente descrita na espécie felina (Baral, 2012).

Deste modo, a IPE tende a ser secundária à doença pancreática crónica sendo muito improvável que ocorra após um episódio grave de pancreatite. Contudo, a doença crónica pode ser subclínica, ou apresentar-se como episódios agudos esporádicos da doença crónica, de modo que a lesão pancreática pode ser subestimada (Watson, 2005; Nelson & Couto, 2014). Nos gatos, a pancreatite crónica surge com maior frequência que a pancreatite aguda (Seddon, 2012) que, ainda assim, pode evoluir para pancreatite crónica e causar IPE (Simpson, 2015).

O grau de desenvolvimento de IPE secundária à destruição pancreática devido à inflamação depende da frequência e da gravidade dos episódios de pancreatite (Tarpley, 2011).

A pancreatite crónica caracteriza-se por fibrose, infiltração de células mononucleares e atrofia acinar pancreática (Caney, 2013), com destruição do parênquima pancreático da qual resulta diminuição progressiva e permanente da função exócrina, endócrina ou de ambas (Nelson & Couto, 2014). À semelhança de outros órgãos, a inflamação crónica leva à atrofia e fibrose do parênquima pancreático e pode ocorrer como consequência de obstrução dos ductos pancreáticos ou de todos os outros mecanismos associados à pancreatite aguda (Brown *et al.*, 2017).

Como já referido anteriormente, em 80% dos gatos apenas o ducto pancreático principal está presente e em conjunto com o ducto colédoco, formam uma estrutura comum que se abre no duodeno (Jergens & Allenspach, 2016). Os mecanismos de inflamação simultânea envolvendo o intestino delgado, o pâncreas e/ou o fígado estão relacionados com a anatomia pancreatobiliar única do gato (Jergens & Allenspach, 2016), pelo que a pancreatite nesta espécie surge frequentemente acompanhada de doença concomitante noutros órgãos (Simpson, 2015). Esta característica anatómica permite o refluxo de fluido contendo bactérias, sais minerais e enzimas pancreáticas, tanto para o sistema pancreático como para o biliar, causando inflamação e/ou infeção (Costa Devoti, Murtagh, Batchelor & Silvestrini, 2015).

Os gatos têm um número elevado de bactérias no duodeno, o que pode potencializar a sua passagem, assim como a dos seus produtos, para o sistema pancreático e/ou biliar. Também a ejeção retrograda da bÍlis para o ducto pancreático, durante um episódio de vÓmito, pode aumentar o risco de pancreatite (Jergens & Allenspach, 2016). Existe uma sÉrie de outras causas potenciadoras da pancreatite em gatos como doenÇas imunomediadas, reaçÓes idiossincráticas aos medicamentos, dieta e ainda causas idiopáticas (Costa Devoti *et al.*, 2015).

Nos gatos, a inflamaÇÓo do pâncreas estÁ frequentemente associada com doenÇa inflamatÓria intestinal (IBD), colangite/colangiohepatite, ou ambas (Gunn-Moore & Miller, 2006; Nelson & Couto, 2014). De um modo geral, os sinais clÍnicos destas doenÇas sÓo muitos semelhantes aos da IPE, pelo que torna difÍcil a sua diferenciaÇÓo (Nelson & Couto, 2014). A tríadite é o termo usado para descrever a inflamaÇÓo concomitante do pâncreas, fÍgado e intestino delgado (Simpson, 2015; Fragkou *et al.*, 2016).

Independentemente do Órgão que é atingido em primeiro lugar, os outros Órgãos tendem a ser envolvidos uma vez que passam mediadores inflamatÓrios, agentes infecciosos, bÍlis ou secreÇÓes pancreáticas de uma Área para outra (Gunn-Moore & Miller, 2006).

O desenvolvimento de pancreatite tem sido relatado em 47% dos gatos com lipidose hepática, em 39% com colangiohepatite e em 39% com IBD (Swift, Marks, MacLachlan & Norris, 2000). Num estudo necrópsico de 44 felinos, a coexistência de colangiohepatite ou colangite com pancreatite e IBD manifestou-se em 32% dos gatos examinados (Callahan Clark *et al.*, 2011).

## **10. Patogénese**

Quando se verifica uma insuficiéncia em enzimas digestivas ativas, os macronutrientes como aminoácidos, triglicéridos e hidratos de carbono, nÓo sofrem quebra em moléculas mais simples, pelo que nÓo sÓo absorvidos pelo intestino delgado. Assim, a grande quantidade de nutrientes que permanece no lúmen intestinal aumenta a pressÓo osmÓtica, levando a Água a deslocar-se para o lúmen intestinal. Quando o limite da capacidade de absorÇÓo pelos enterócitos é excedido, ocorrem fezes moles e volumosas. Com o passar do tempo, a má digestÓo dos nutrientes cria um balanço energéxico negativo da qual resulta perda de peso, má condiÇÓo corporal e polifagia compensatÓria (Thompson *et al.*, 2009).

A presenÇa de macronutrientes nÓo digeridos no intestino delgado, especialmente hidratos de carbono, propicia um ambiente Ótimo para o crescimento bacteriano (Thompson *et al.*, 2009). Para este fenómeno contribuem também a diminuiÇÓo de secreÇÓo de proteÍnas antimicrobianas pelo pâncreas, assim como deficiéncias na imunidade e motilidade intestinais (Charles, 2007). O sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado (*Small Intestinal Bacterial*

*Overgrowth* - SIBO) é definido como uma síndrome clínica causada pela proliferação bacteriana no lúmen intestinal (Charles, 2007; Suchodolski, 2008). Alguns gatos com IPE podem desenvolver SIBO secundariamente (Steiner, 2012) e a contagem de bactérias diretamente do fluido duodenal é considerada o *gold standard* para o seu diagnóstico, devendo estar acima das  $1.1 \times 10^9$  unidades formadoras de colônias/mL (Dossin, 2011).

Estas alterações na microbiota intestinal podem causar variações na concentração sérica de cobalamina e/ou de folato. A captação da cobalamina pelos enterócitos do intestino delgado é dificultada devido à competição originada por estas alterações na microbiota intestinal. Por outro lado, a flora bacteriana residente, tanto no íleo como no intestino grosso, produz grandes quantidades de folato (Suchodolski, 2013). Em suma, as bactérias intestinais sintetizam folato e usam cobalamina (Dossin, 2011). Também a IBD pode alterar as concentrações destas vitaminas, causando uma diminuição das mesmas (Suchodolski, 2013) devido a danos causados nos recetores de folato no jejuno (Suchodolski & Steiner, 2003), assim como nos recetores de cobalamina no íleo (Suchodolski, 2013).

Por outro lado, a IPE conduz a uma redução da secreção de  $\text{HCO}_3^-$  (Seddon, 2012; Thompson *et al.*, 2009), da qual resulta uma diminuição no pH do lúmen intestinal que leva a aumento na absorção de folato (Seddon, 2012; Suchodolski, 2013). Por sua vez, a concentração de cobalamina encontra-se frequentemente diminuída devido à insuficiente secreção de FI (Dossin, 2011). O FI, que nos gatos é produzido exclusivamente pelas células do ducto pancreático (Suchodolski & Steiner, 2003), forma um complexo com a cobalamina que é absorvido no íleo através de um transportador específico. Deste modo, o metabolismo intestinal desta encontra-se estreitamente dependente do normal funcionamento do pâncreas e do intestino (Dossin, 2011).

A cobalamina e o folato são vitaminas hidrossolúveis presentes em grande quantidade na dieta de cães e gatos, pelo que deficiências nutricionais são bastante improváveis (Dossin, 2011).

O folato da dieta é absorvido no intestino delgado, principalmente no jejuno, embora as bactérias intestinais também produzam esta vitamina (Seddon, 2012).

A concentração de folato nos glóbulos vermelho é elevada, pelo que a hemólise pode aumentar falsamente a sua concentração, ao contrário da lipemia ou a hiperbilirrubinemia que não têm qualquer efeito (Hornbuckle *et al.*, 2008). As concentrações séricas de cobalamina não são afetadas pela hemólise, lipemia ou hiperbilirrubinemia (Dossin, 2011).

A cobalamina é um cofator de três sistemas enzimáticos nos mamíferos, pelo que a sua deficiência está associada a uma redução da atividade destes sistemas o que leva a alterações

nas concentrações dos seus produtos, tanto no sangue como nos tecidos (Ruaux, Steiner, & Williams, 2001).

Num trabalho de Watanabe *et al.* (2012) é descrito o caso de um gato com hiperamonemia devido à acumulação de ácidos orgânicos resultante da má absorção de cobalamina em consequência da IPE. A acumulação de ácido metilmalónico causando acidúria, tem sido relatada em gatos com má absorção de cobalamina, uma vez que esta vitamina é um cofator no sistema enzimático que regula o metabolismo deste ácido e de outros produtos, o que leva a alterações nas suas concentrações urinárias. Neste trabalho foi sugerido que a acumulação do ácido metilmalónico resultou na inibição do ciclo da ureia.

A cobalamina é necessária à conversão de metilmalaconil-coenzima A em succinil-coenzima A. Caso esta reação não se verifique acumula-se ácido no plasma desencadeando acidemia, para além da formação anormal de lípidos constituintes do sistema nervoso (Stockham & Scott, 2008) causando neuropatias centrais e periféricas (Steiner, 2010). Esta vitamina é também essencial para a hematopoiese (Cook *et al.*, 2011) e a sua carência pode levar a imunodeficiências (Steiner, 2010).

A hipocobalinemia grave é também um fator que pode conduzir ao aumento dos níveis séricos de folato. A cobalamina é necessária para a conversão de metilfolato em tetrahydrofolato, a sua forma ativa, que é fundamental para a síntese de ADN. Por conseguinte a hipocobalinemia pode causar uma diminuição da utilização do folato pelo organismo (Tarpley, 2011; Thompson *et al.*, 2009).

Assim, o folato pode estar diminuído devido à IBD concomitante ou por outro lado pode apresentar-se normal ou aumentado, devido à redução da secreção de  $\text{HCO}_3^-$  pancreático, à hipocobalaminemia grave ou associado ao SIBO (Baral, 2012).

Num estudo com uma amostra de 150 gatos diagnosticados com IPE, 77% apresentavam hipocobalaminemia, 47% aumento da concentração sérica de folato, 5% diminuição de folato e 38% uma combinação de aumento de folato e diminuição da cobalamina (Xenoulis *et al.*, 2016).

Teoricamente, os níveis séricos de folato e/ou cobalamina podem diminuir na IBD quando o jejuno e/ou o íleo, respetivamente, estão afetados. Contudo, muitas vezes a SIBO ocorre concomitantemente à IBD e à IPE, pelo que pode causar aumento da síntese de folato e uso de cobalamina pelas bactérias (Dossin, 2011).

No estudo de Xenoulis *et al.* (2016) sobre IPE, as concentrações de folato estão frequentemente aumentadas, mas é uma alteração menos frequente que as alterações das concentrações séricas de cobalamina. Porém, outros autores indicam que gatos com IPE geralmente apresentam os valores de folato diminuídos, indicando IBD concomitante, ou dentro dos valores de referência (Steiner, 2012).

A deficiência em cobalamina nos gatos com IPE é bastante comum e causa atrofia das vilosidades intestinais e diminuição da função gastrointestinal, com perda de peso e diarreia, de modo que é importante não só confirmar a hipocobalaminemia como tratá-la (Nelson & Couto, 2014).

Para além de SIBO, gatos com IPE podem desenvolver desequilíbrios intestinais secundários como aumento da atividade da maltase e sacarase produzidas pela mucosa intestinal e aumento das proteínas membranares das células do intestino (Stockham & Scott, 2008). Estas alterações parecem prejudicar a fase intestinal da digestão e a absorção dos nutrientes (Charles, 2007).

É provável que os sinais clínicos causados por esta doença não sejam apenas devido à má digestão. A IPE também pode causar má absorção devido a uma carência de fatores tróficos, os quais são secretados pelo pâncreas exócrino e que ajudam a manter a integridade da mucosa gastrointestinal (Steiner, 2017). Também a SIBO, secundária IPE, leva a alterações na mucosa intestinal que causam má absorção (Stockham & Scott, 2008). Da mesma forma, a deficiência em cobalamina pode contribuir por sua vez para a má absorção de nutrientes, promovendo atrofia das vilosidades intestinais e podendo também induzir anorexia (Charles, 2007).

Devido à má absorção de vitamina K pode desenvolver-se coagulopatia (Charles, 2007). Trata-se de uma vitamina lipossolúvel, pelo que a sua absorção encontra-se diminuída em consequência da IPE e da IBD (Nelson & Couto, 2014). Contudo, apenas um caso de um gato com IPE com coagulopatia responsiva à vitamina K está descrito na literatura (Steiner, 2012). Ainda assim, se o paciente demonstrar tendência para hemorragia, o seu perfil de coagulação deve ser avaliado e, se indicado, receber tratamento com vitamina K (Steiner, 2012).

Deste modo, apesar da má absorção de vitamina lipossolúveis ser expectável na IPE, a importância clínica da deficiência em vitamina A, D, E e K está ainda por demonstrar (Wiberg, 2013).

Na literatura está descrito o caso de um gato que desenvolveu acidose devido à produção excessiva de D-lactato secundária a IPE (Packer *et al.*, 2005). Com efeito, o D-lactato é exclusivamente produzido por bactérias, e assim estes autores pensam que a acidose presente foi provocada pela fermentação bacteriana, devido à disbiose intestinal associada à IPE. Em humanos a acidose por produção excessiva de D-lactato leva a episódios de encefalopatia, semelhante ao gato deste estudo que demonstrava alterações de estado mental, sonolência e desorientação.

Nos casos de IPE causados por pancreatite crónica, uma vez que a inflamação afeta tanto o pâncreas endócrino como o exócrino, a destruição do tecido pancreático pode não estar limitada às células acinares, pelo que é comum a associação de diabetes *mellitus* (DM) em gatos

com IPE (Steiner, 2012; Wiberg, 2013). Existe provavelmente uma complexa relação de causa-efeito entre pancreatite e DM em gatos. A DM pode predispor à pancreatite e, por outro lado, a fase final da pancreatite crônica pode levar ao desenvolvimento de DM devido à perda das células dos ilhéus de Langerhans, podendo esses casos culminar em IPE concomitante (Bazelle & Watson, 2014).

Posto de outra forma, todos os gatos diagnosticados com DM e história crônica de fezes moles devem ser testados para avaliar a presença de IPE (Steiner, 2012; Cervantes, 2013) uma vez que esta doença pode estar a alterar o quadro clínico associado à DM (Cervantes, 2013). Num estudo que reuniu 150 gatos diagnosticados com IPE, 13 apresentavam DM (Xenoulis *et al.*, 2016).

Um trabalho desenvolvido por Zini *et al.* (2016) evidenciou um aumento da taxa de proliferação das células acinares no pâncreas exócrino de gatos diabéticos, especialmente nas que se situavam junto aos ilhéus de Langerhans, embora não seja claro o motivo que desencadeia este fenómeno. A transdiferenciação das células do tecido exócrino em células do tecido endócrino surge como uma possível explicação.

A IPE é uma doença que progride lentamente. Devido à grande capacidade de reserva do pâncreas pode levar algum tempo até que a doença seja clinicamente evidente. Antes dos sinais clínicos se expressarem, a fase subclínica da inflamação é caracterizada pela infiltração do tecido exócrino por linfócitos T, células plasmáticas e macrófagos. Os linfócitos estão presentes nos epitélios dos ácinos e dos ductos ou podem formar folículos linfoides. Com a infiltração contínua de linfócitos, as células epiteliais acinares sofrem degeneração e necrose, o que resulta na perda de parênquima pancreático. Zonas com fronteiras bem delimitadas entre as regiões afetadas e as regiões com lesões menores são típicas. Alterações observadas ao microscópio eletrónico incluem a dilatação do retículo endoplasmático rugoso, dilatação mitocondrial e fusão dos grânulos de zimogénios dentro das células acinares. Durante a fase subclínica estas alterações refletem-se na redução dos níveis séricos de imunorreatividade semelhante à tripsina (TLI). Nos estadios tardios da doença o pâncreas encontra-se reduzido a um pequeno número de ácinos desorganizados, infiltrados por um pequeno número de linfócitos, com ilhéus residuais dispersos e adipócitos que vão substituir o tecido pancreático perdido. Em algumas áreas danificadas do parênquima podem ocorrer um processo de regeneração (Whitley, 2014).

## 11. Epidemiologia

Durante muitos anos a IPE foi considerada uma doença rara em gatos (Steiner, 2012; Xenoulis *et al.*, 2016). Uma vez que a IPE felina resulta predominante de um processo inflamatório crónico e que a pancreatite crónica é um problema relevante na prática clínica, é concebível que esta doença seja mais frequente do que se supunha anteriormente (Kook *et al.*, 2011).

Num estudo em que se realizou o exame ao pâncreas de 115 gatos submetidos a necropsia, a avaliação histopatológica revelou pancreatite crónica em 67% dos gatos sendo que 45% estavam aparentemente saudáveis (De Cock, Forman, Farver & Marks, 2007).

Outros estudos em que também foram realizados exames *post mortem*, revelaram que é bastante comum serem encontradas alterações no pâncreas em gatos. Estes estudos também contribuíram para a IPE seja reconhecida com maior frequência na espécie felina (Steiner, 2010).

A introdução do teste de medição da fTLI, em 1995, veio também promover um aumento na frequência do diagnóstico da IPE felina (Steiner, 2010; Xenoulis *et al.*, 2016) e o reconhecimento do aumento do diagnóstico desta doença (Steiner, 2010).

A IPE tem sido descrita como uma doença de gatos velhos (Gunn-Moore & Miller, 2006; Steiner, 2012). No entanto, para Xenoulis *et al.* (2016) a faixa etária de gatos atingidos por esta doença é mais ampla, e vai desde os 3 meses até aos 19 anos. No estudo desenvolvido por Thompson *et al.* (2009), 69% tinham uma idade compreendida entre 7 e 12 anos, 19% entre os 1 e 6 anos e apenas um gato com menos que 1 ano e outro com mais de 12 anos. Neste trabalho a média das idades dos gatos afetados foi 7 anos. Assim, os resultados indicam que a IPE é uma doença que deve ser considerada em todas as idades, embora seja mais comum em gatos de meia-idade a velhos (Xenoulis *et al.*, 2016).

Não foi descrita qualquer predisposição racial para esta doença (Steiner, 2012).

## 12. Sinais clínicos

Os sinais clínicos da IPE surgem associados a uma síndrome de má assimilação que resulta de um deficiente processo digestivo dos componentes da dieta (Suchodolski & Steiner, 2003).

Deste modo, os sinais mais típicos na IPE são perda de peso, diarreia e polifagia (Stonehewer, 2004; Charles, 2007; Thompson *et al.*, 2009; Nelson & Couto, 2014), o que constitui o estímulo iatrotópico na maior parte dos pacientes para se apresentarem à consulta (Nelson & Couto, 2014). A maioria dos proprietários só procura aconselhamento junto do

médico veterinário assistente quando os sinais clínicos são bastante graves (Kennedy & Williams, 2012). Estes sinais clínicos não são específicos da IPE (Steiner & Williams, 2000; Steiner, 2012) podendo manifestar-se em gatos com outras doenças mais comuns (Steiner, 2010).

A má absorção intestinal resultante desta doença causa diarreia crónica do intestino delgado (Tams, 2003). Na IPE, a diarreia é caracterizada por fezes volumosas, moles ou semi-moldadas, que podem ter uma coloração amarelada a pálida e um cheiro fétido, embora alguns gatos com IPE possam apresentar diarreia líquida, ainda que não seja frequente (Steiner, 2010; Baral, 2012). Apesar de estarem descritas fezes amareladas a acinzentadas, nem sempre se verifica alteração da coloração uma vez que também depende da dieta (Noort, 2010). Muitos animais apresentam uma consistência das fezes mais ou menos normal, mas têm um aumento da frequência de defecação (Noort, 2010).

A diarreia tende a ser gordurosa devido à marcada má digestão da gordura (esteatorreia) (Nelson & Couto, 2014), apesar de não ser um achado constante (Charles, 2007) e ser variável a sua manifestação de um dia para o outro entre os indivíduos (Nelson & Couto, 2014). A esteatorreia pode levar a uma aparência lustrosa do pelo, principalmente na zona do períneo e da cauda (Steiner, 2010; Wiberg, 2013).

Os gatos com IPE apresentam tipicamente uma pelagem menos brilhante (Schaer, 2016) e seborreia (Nelson & Couto, 2014). Este aspeto baço e oleoso do revestimento piloso deve-se à má absorção de ácidos gordos, vitaminas lipossolúveis e aminoácidos, como resultado de uma insuficiente secreção de lípase pancreática e de proteases (Kook *et al.*, 2011). Esta aparência do pelo pode ser também resultante da deficiência de cobalamina (Williams, 2005; Williams, 2009).

Também, a má absorção de vitaminas lipossolúveis pode levar à coagulopatia responsiva à vitamina K, apesar de estar apenas um caso descrito (Kook *et al.*, 2011; Steiner, 2012).

A perda de peso é o sinal clínico mais comum nos gatos acometidos pela IPE (Steiner, 2017). Com efeito, estudos revelam que entre 91% a 95% dos gatos apresentam perda de peso e que em 5,3% dos casos era o único sinal clínico (Thompson *et al.*, 2009; Tefft, 2015; Xenoulis *et al.*, 2016).

Uma vez que a IPE no gato ocorre principalmente devido a pancreatite crónica, alguns animais podem demonstrar sinais clínicos associados a inflamação pancreática tais como anorexia e desconforto abdominal ao invés de polifagia (Steiner, 2012). Contudo, caso ocorra DM concomitantemente, a polifagia tende a ser bastante acentuada (Gunn-Moore & Miller, 2006) e também pode observar-se polidipsia, poliúria ou mesmo cetoacidose (Suchodolski &

Steiner, 2003; Steiner, 2012). Da mesma forma, a presença de hiperglicemia e glicosúria indicam que o diagnóstico de DM deve ser tido em consideração (Simpson, 2003; Mansfield, 2013).

Hauck, Gisselman, Cordner & Nicholson (2016) defendem que caso a IPE felina se expresse clinicamente em associação com vômitos crônicos, então provavelmente estes serão consequência de pancreatite crônica. São considerados crônicos, os episódios de emese que durem há aproximadamente duas semanas e que não respondam à terapêutica inicial (Hauck *et al.*, 2016).

Nos gatos a IPE está frequentemente associada com doenças concomitantes. Com efeito estão descritos casos de enterite linfoplasmocitita, DRC, cistite, colangiohepatite ou ainda, tal como descrito anteriormente, DM (Thompson *et al.*, 2009).

A coprofagia, que é um dos sinais clínicos mais vulgares no cão (Tams, 2003; Steiner, 2017), raramente aparece no gato (Tams, 2003). Também a flatulência e os borborigmos são sinais clínicos mais frequentemente vistos em cães que em gatos com IPE (Steiner, 2008).

A hipocobalaminemia associada a IPE nos gatos (Steiner, 2012), pode originar sinais clínicos como a letargia, inapetência ou mesmo sintomatologia neurológica (Toresson *et al.*, 2017).

Num estudo retrospectivo recente foi sugerido que a apresentação clínica de IPE em gatos tende a ser diferente do quadro típico apresentado pelos cães, isto é, diarreia, perda de peso e polifagia, pelo que em muitos casos a IPE na espécie felina pode permanecer não diagnosticada (Xenoulis *et al.*, 2016).

### **13. Diagnóstico**

O diagnóstico de doença pancreática em gatos é difícil de estabelecer (Hecht, Penninck, Mahony, King & Rand, 2006).

Os sinais clínicos em gatos afetados não são patognomônicos de IPE, os achados imagiológicos são inconsistentes e a gravidade das alterações histopatológicas nem sempre está diretamente relacionada com a gravidade dos sinais clínicos (Steiner & Xenoulis, 2013).

Tanto a história pregressa como os sinais clínicos não distinguem a IPE de outras causas de má absorção (Williams, 2005) e tanto a ecografia como a radiografia abdominal revelam poucas ou nenhuma alteração, a não ser que esteja também presente um processo de inflamação crônica (Wiberg, 2013).

Nalguns casos a IPE pode ser subclínica (Heilmann & Steiner, 2013) e o tempo de progressão até ao aparecimento clínico é bastante variável, podendo oscilar entre alguns meses a anos (Steiner & Xenoulis, 2013).

A IPE é uma doença funcional que, conseqüentemente, requer um diagnóstico funcional (Steiner, 2012) baseado na medição da diminuição da capacidade de secreção pancreática (Wiberg, 2013), o que demonstra uma falha na produção de enzimas (Steiner, 2008).

A medição sérica de TLI é considerado o teste de eleição para o diagnóstico de IPE (Suchodolski & Steiner, 2003; Tefft, 2015; Xenoulis *et al.*, 2016; Steiner, 2017). O fTLI é um exame específico da espécie felina que indica a quantidade de tripsinogénio e moléculas relacionadas presentes no sangue (Costa Devoti *et al.*, 2015).

Assim, o diagnóstico é feito com base em sinais clínicos compatíveis, descartando um conjunto de outros diagnósticos diferenciais a ser tido em conta (tabela 2) e demonstrando uma concentração sérica de fTLI abaixo do normal (Simpson, 2003).

**Tabela 2.** Diagnósticos diferenciais para diferentes sinais de IPE felina (Adaptado de Cervantes, 2013).

Diagnósticos diferenciais para perda de peso	Diagnósticos diferenciais para diarreia crónica	Diagnósticos diferenciais para polifagia
Hipertiroidismo Doenças dentária ou doença periodontal Doença renal crónica Doença cardíaca Neoplasia IBD	Hipertiroidismo Doença renal crónica Doença hepática IBD	Hipertiroidismo Diabetes <i>mellitus</i> Tratamento com córticos

### 13.1. Anamnese e Exame físico

Os gatos com IPE geralmente apresentam-se à consulta com história de diarreia crónica e perda de peso, apesar do seu apetite estar normal a aumentado (Simpson, 2003).

Os achados ao exame físico não são específicos para a doença (Tefft, 2015). Na maioria das vezes o exame físico não é muito esclarecedor, mas pode revelar algum desconforto no abdómen cranial, um pâncreas irregular e aumentado à palpação, ou hepatomegalia associada a colangite ou colangiohepatite (Gunn-Moore & Miller, 2006).

O exame físico a um gato com suspeita de IPE deve incluir uma palpação minuciosa na zona do pescoço para descartar um aumento da glândula tiroide, uma vez que o hipertiroidismo deve ser considerado no diagnóstico diferencial (Schaer, 2016).

Num estudo com 16 gatos diagnosticados com IPE, foram encontradas alterações no exame físico em 15 pacientes. A alteração mais comum foi a baixa condição corporal em 9 dos animais (56%). Outras alterações descritas foram a perda de massa muscular (38%), o mau aspeto do pelo (38%), o espessamento da parede intestinal (31%) e a zona do períneo suja com diarreia (25%) (Thompson *et al.*, 2009).

### **13.2. Exames laboratoriais**

Gatos com IPE apresentam frequentemente o hemograma, o perfil bioquímico sérico e a urianálise normais (Williams, 2009; Nelson & Couto, 2014; Tefft, 2015). Todavia, alguns podem apresentar linfopenia, linfocitose, neutrofilia ou eosinofilia (Steiner, 2012). Também uma ligeira anemia normocítica e normocrômica pode estar presente (Thompson *et al.*, 2009; Baral, 2012) devido à má nutrição (Schaer, 2016). Estas alterações hematológicas não são específicas da doença (Baral, 2012).

A atividade enzimática do fígado, tal como a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e a fosfatase alcalina (FA) podem estar ligeiramente aumentadas refletindo alterações hepáticas secundárias a uma maior absorção de substâncias hepatotóxicas, através de uma mucosa do intestino delgado anormalmente permeável ou lipidose hepática (Rallis, 2004; Williams, 2005). Contudo, estas alterações também não são específicas da doença e podem ser encontradas em várias outras doenças crónicas gastrointestinais e sistémicas (Steiner & Williams, 2000).

As concentrações séricas dos componentes do metabolismo lipídico estão diminuídos (Williams, 2005). Por outro lado, as concentrações séricas de proteínas, tanto as globulinas quanto a albumina, geralmente encontram-se normais mesmo quando os pacientes se apresentam desnutridos (Stonehewer, 2004; Williams, 2005). Porém, em casos de caquexia extrema as concentrações de albumina pode estar diminuída (Nelson & Couto, 2014).

Caso se revele uma hipoproteinemia marcada ou alterações graves no perfil bioquímico ou hematológico num gato com IPE, devem ser realizados exames complementares de diagnóstico no sentido de detetar uma outra doença concomitante (Watson, 2005; Nelson & Couto, 2014).

Podem ser observados casos de hiperglicemia ligeira a moderada, assim como hipoglicemia ligeira ou normoglicemia (Baral, 2012). A presença de hiperglicemia e glicosúria leva a considerar a presença de DM, secundária a pancreatite crónica (Simpson, 2003).

Os resultados dos exames laboratoriais de rotina são geralmente irrelevantes para estabelecer o diagnóstico de IPE (Williams, 2005; Baral, 2012).

### **13.3. Histopatologia**

O diagnóstico de IPE é feito com base na demonstração de uma diminuição na função pancreática exócrina (Steiner, 2008), pelo que a histopatologia não está indicada para o diagnóstico desta doença (Heilmann & Steiner, 2013).

Embora uma biópsia pancreática possa mostrar alterações histopatológicas de atrofia, fibrose, diminuição da quantidade de tecido acinar ou mesmo de grânulos de zimogénios dentro das células acinares, na maioria dos casos permanece algum tecido secretor exócrino viável, e a reserva funcional do pâncreas exócrino não pode ser estimada a partir da quantidade de tecido acinar pancreático observado com recurso a exames histopatológicos (Steiner & Williams, 2000).

O único valor deste exame no diagnóstico da IPE é a determinação da sua causa subjacente, isto é, se se trata de pancreatite ou atrofia acinar pancreática (Heilmann & Steiner, 2013).

Por outro lado, o exame histopatológico é considerado uma ferramenta confiável para o diagnóstico de pancreatite (Watson, 2015; Lidbury & Suchodolski, 2016;). Porém, a biópsia pancreática em gatos não é um procedimento rotineiro na prática clínica, provavelmente devido à abordagem laparoscópica ser considerada invasiva e à preocupação de que a manipulação do pâncreas possa resultar numa pancreatite pós-cirúrgica (Steiner, 2017).

Assim sendo, o recurso à histopatologia só deve ter lugar quando a causa primária de IPE precise de ser determinada (Heilmann & Steiner, 2013).

### **13.4. Diagnóstico de imagem**

Os meios de diagnóstico auxiliares de imagem não são ferramentas úteis no diagnóstico de IPE já que os achados imagiológicos são inconsistentes e geralmente encontram-se dentro dos limites normais (Wiberg, 2013; Steiner, 2015). Os achados mais comuns são alterações imagiológicas devido a doenças concomitantes (Steiner, 2010).

#### **13.4.1 Radiografia abdominal**

A radiografia abdominal não revela alterações específicas em gatos com IPE (Steiner, 2012).

Apesar de o pâncreas saudável não ser visível radiograficamente (Dennis, Kirberger, Barr & Wrigley, 2010), por vezes é possível a visualização do lobo pancreático esquerdo em gatos obesos na projeção ventrodorsal, com radiopacidade de tecido mole caudal ao fundo do

estômago, medial ao baço e cranial ao rim esquerdo (Morandi, 2009; Kealy *et al.*, 2011; Frank, 2013).

Este é um exame pouco sensível para a doença pancreática e são comuns os resultados falsos negativos, apesar de útil para descartar outras possíveis causas de dor abdominal (Dennis *et al.*, 2010).

Mais frequentemente são encontradas alterações radiográficas devidas a doenças concomitantes como colangite ou IBD (Steiner, 2012).

Num estudo retrospectivo com 20 gatos diagnosticados com IPE foi radiografado o abdômen a 5 desses animais, sendo que a única alteração descrita foi uma diminuição do contraste abdominal em 1 paciente (Steiner & Williams, 2000).

### **13.4.2 Ecografia abdominal**

Em gatos, não é fácil identificar ecograficamente o pâncreas devido ao seu pequeno tamanho, ecogenicidade semelhante à do tecido adiposo mesentérico circundante e a ausência de cápsula. (Frank, 2013). Ainda assim, o pâncreas é mais facilmente avaliado ecograficamente do que em radiografias (Morandi, 2009; Frank, 2013).

O seu aspeto é homogêneo, isoecóico ou ligeiramente hipoecóico em relação ao fígado e hipoecóico em relação ao baço (Frame, 2006). Um exame pancreático sem alterações não exclui a presença de doença pancreática (Frank, 2013)

Uma avaliação completa e minuciosa do pâncreas deve fazer parte de todos os exames ecográficos abdominais, mesmo que não haja qualquer suspeita de doença pancreática uma vez que esta está muitas vezes associada a outras doenças concomitantes, como doenças renais, no trato gastrointestinal ou no sistema hepatobiliar, a avaliação ecográfica deve contemplar toda a cavidade abdominal, de modo a fornecer informações acerca de outras estruturas que possam estar envolvidas (Morandi, 2009; Hecht & Henry, 2007). Indicações específicas para a realização da ecografia pancreática incluem o vômito, anorexia, dor abdominal, icterícia, DM resistente à terapêutica e hipoglicemia (Hecht & Henry, 2007).

Todavia, o exame ecográfico não revela alterações pancreáticas específicas em gatos com IPE (Steiner & Williams, 2000; Steiner, 2012). O pâncreas em gato com IPE pode apresentar-se com aparência ecográfica normal, difusamente hiperecóico ou com uma ecogenicidade heterogênea (Hecht & Baron, 2011). Áreas hiperecóicas podem ocorrer devidas a processos de fibrose (Frank, 2013) e no parênquima pancreático heterogêneo podem, ou não, ser observadas lesões nodulares (Morandi, 2009).

### **13.4.3. Outros meios de diagnóstico de imagem**

Tanto a ressonância magnética como a tomografia computadorizada apresentam limitações como os custos elevados e o facto de ser necessário o recurso à anestesia geral (Morandi, 2009). Tal como os outros exames imagiológicos já descritos, não apresentam alterações específicas na IPE (Steiner, 2015).

### **13.5. Testes laboratoriais**

Outrora, testes fecais foram utilizados no diagnóstico de IPE. A presença de fibras musculares, gordura ou amido não digerido pode sugerir, no máximo, má digestão, pelo que o exame microscópico não é clinicamente utilizado devido à sua baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de IPE (Steiner, 2008; Nelson & Couto, 2014), não oferecendo qualquer vantagem sobre o TLI (Broussard, 2003).

A análise de fezes para avaliação da atividade proteolítica, o teste de absorção de bentirromida (ou teste do ácido-n-benzoil-L-tirosina-p-aminobenzoico: BT-PABA) e o teste de turbidez plasmática são outras técnicas que foram substituídas pela medição da concentração de TLI sérico (Simpson, 2003; Steiner, 2008; Steiner, 2010).

Com exceção do teste para avaliação da atividade proteolítica fecal, todos os outros estimam a capacidade digestiva de todo o trato gastrointestinal, não se cingindo exclusivamente à função pancreática exócrina. O teste para avaliação da atividade proteolítica baseia-se na presença de duas enzimas pancreáticas nas fezes: a tripsina e a quimiotripsina. Contudo, devido aos resultados falso positivos e falso negativos observados, o uso desta técnica está apenas indicada para espécies em que não estão disponíveis testes mais específicos para avaliação da função pancreática exócrina (Steiner, 2008). Deste modo, devido aos falsos resultados, à disponibilidade limitada e ao valor associado à sua realização nenhum destes testes é recomendado para o diagnóstico da IPE na espécie felina (Steiner & Xenoulis, 2013).

#### **13.5.1. Imunorreatividade semelhante à tripsina felina (fTLI)**

O fTLI foi desenvolvido em 1995 nos Estados Unidos (Steiner, 2012; Xenoulis & Steiner, 2012). No artigo em que foi publicada a técnica e feita a sua validação é sugerido que a IPE ocorre frequentemente em gatos mas que seria raramente diagnosticada devido à falta de um marcador específico da doença (Steiner, Medinger & Williams, 1996).

Atualmente este é considerado o teste *gold standard* para o diagnóstico da IPE em gatos (Xenoulis *et al.*, 2016; Steiner, 2017). A quantificação da imunorreatividade sérica de TLI é considerado o teste laboratorial mais sensível e específico no diagnóstico de IPE, sendo

um elemento fundamental para o reconhecimento da doença (Seddon, 2012; “Fares Taie Instituto de Análisis,” 2017; Steiner, 2017). Para o diagnóstico de IPE na espécie felina, o fTLI apresenta uma elevada especificidade (Steiner & Williams, 2000) que ronda os 85% a 100% (Kaiser, 2013). A sensibilidade deste imunoensaio não foi ainda avaliada (Heilmann & Steiner, 2013; Kaiser, 2013). De acordo com a informação cedida pelo diretor clínico adjunto do Laboratório Gastrointestinal da Universidade do Texas, J. Lidbury (comunicação pessoal, Mai. 20, 2017), não existe nenhum estudo sobre a sensibilidade deste teste devido à dificuldade de conceber este tipo de estudos uma vez que não existe outro teste considerado *gold standard* para o diagnóstico desta doença.

O TLI é um ensaio imunológico que mede a imunoreatividade da tripsina e do tripsinogénio presentes no sangue (Suchodolski & Steiner, 2003; Dossin, 2011; Xenoulis & Steiner, 2009) e de algumas moléculas de tripsina que se encontram ligadas a inibidores de proteases (Steiner, 2017).

Devido à sua origem exclusivamente pancreática (Xenoulis & Steiner, 2009) a medição da TLI sérica é um indicador específico da função pancreática exócrina (Simpson, 2003; Williams, 2005) e pode ser usado como indicador da massa pancreática e também de inflamação (Simpson, 2003).

O tempo de semivida de TLI no sangue é relativamente curto uma vez que é rapidamente eliminado pelos inibidores das proteases cuja função é a inativação das enzimas pancreáticas (Hoffmann & Solter, 2008).

Seja qual for a causa primária de IPE a quantidade de tripsinogénio no sangue está substancialmente diminuída e a concentração de TLI sérica encontra-se subnormal ou mesmo indetetável (Suchodolski & Steiner, 2003; Steiner, 2017).

O intervalo de valores de referência para o fTLI é 12.0 µg/L-82.0 µg/L (Steiner, 2015; Tefft, 2015; Xenoulis *et al.*, 2016) e concentrações séricas inferiores ou iguais a 8,0 µg/L são consideradas diagnóstico de IPE para a espécie felina (Suchodolski & Steiner 2003; Baral, 2012; Steiner, 2015; Xenoulis *et al.*, 2016), como está sumarizado na tabela 3.

Valores acima de 8,0 µg/L até 12,0 µg/L estão na “zona cinzenta” e são tidos como dúbios (Suchodolski & Steiner, 2003; Rallis, 2004; Tefft, 2015). Podem representar um paciente em fase subclínica da doença ou uma flutuação normal dos valores de TLI (Tefft, 2015). É recomendado que os animais que apresentem uma concentração sérica de fTLI neste intervalo repitam a análise 1 a 3 meses depois, uma vez que podem estar ou não a progredir para o desenvolvimento de IPE (Dossin, 2011).

**Tabela 3.** Síntese dos valores de TLI envolvidos no diagnóstico de IPE felina (Adaptado de Tefft, 2015).

Espécie	Valores de TLI normais	Valores de TLI na “zona cinzenta”	Valores de TLI diagnósticos para IPE
Felina	12,0 – 8,0 µg/L	> 8,0 – 12,0 µg/L	≤ 8,0 µg/L

Este imunoensaio tem como princípio base a utilização da ligação específica antígeno-anticorpo para gerar um resultado quantitativo (Jensen, 2012). O teste utiliza anticorpos específicos para a espécie a ser analisada (Suchodolski & Steiner., 2003). Assim sendo, é importante sublinhar que os testes para medição de TLI são altamente específicos da espécie, pelo que a sigla fTLI designa o teste para a espécie felina (Dossin, 2011; Wiberg, 2013; Tefft, 2015). Os ensaios desenvolvidos e validados para utilização em outras espécies, como cães ou humanos, não podem ser usados em gatos (Steiner, 2012; “Fares Taie Instituto de Análisis,” 2017).

Existem atualmente dois métodos para medição do fTLI, o rádio-imunoensaio (RIA) e a técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (Steiner & Williams, 2000; Heilmann & Steiner, 2013).

No RIA é utilizado um radioisótopo para marcar o antígeno de interesse (Grange, Thompson & Lambert, 2014) e tem como princípio uma reação de competição entre uma substância marcada com um radioisótopo e uma substância a ser quantificada, as quais competem por um local de ligação a um recetor comum (Jensen, 2012). Por sua vez, a técnica de ELISA utiliza uma enzima para a marcação do anticorpo conjugado (Grange *et al.*, 2014).

Embora tenha sido desenvolvido um método para medição do fTLI com recurso à técnica de ELISA (Steiner, Williams, Moeller, & Melgarejo, 2000) a validação analítica só foi publicada para o RIA (Steiner & Xenoulis, 2013), pelo que esta é a técnica mais fiável para o diagnóstico da IPE felina (Williams, 2009).

As amostras de soro devem ser armazenadas a 4°C ou a -20°C (Stockham & Scott, 2008; Seddon, 2012) e podem ser mantidas durante 7 dias no frigorífico e 6 meses no congelador (“Fares Taie Instituto de Análisis,” 2017).

Uma vez que a secreção pancreática exócrina é estimulada pela presença de alimento no trato gastrointestinal (Noort, 2010), a TLI sérica sofre um aumento na sua concentração após ingestão de alimento (Stockham & Scott, 2008; Dossin, 2011). Contudo, e ao contrário dos cães em que esta situação se verifica, a concentração sérica de fTLI não aumenta significativamente

após a ingestão de alimento em gatos saudáveis (Steiner, 2010; Kook *et al.*, 2011). Todavia, este assunto ainda não foi bem estudado em gatos com suspeita de IPE (Steiner, 2010) pelo que é recomendado que o animal permaneça em jejum durante 12h antes da colheita de sangue para análise da fTLI (Noort, 2010; Dossin, 2011; Kaiser, 2013).

Os resultados deste exame podem ser alterados devido a lipemia (Dossin, 2011; Seddon, 2012). Pelo contrário, a suplementação oral com extratos de enzimas pancreáticas, usada para o tratamento de IPE, não interfere com os resultados do TLI (Steiner, 2010a; Dossin, 2011; Seddon, 2012). Assim sendo, não é necessário interromper a suplementação de enzimas pancreáticas exógenas antes da análise já que estas não devem ser absorvidas do intestino para a circulação, mas ainda que o sejam, este imunoenensaio não apresenta reação cruzada com enzimas de outras espécies presentes no suplemento (Nelson & Couto, 2014).

A doença renal crónica pode aumentar falsamente os valores de fTLI na medida em que tanto o trispsinogénio como a tripsina são moléculas excretadas pelo rim (Steiner, 2010; Seddon, 2012). Uma redução na taxa de filtração renal vai causar um aumento nos valores séricos de TLI circulante, de modo que a sua concentração pode estar dentro do intervalo de referência mesmo se ocorrer IPE, pelo que a interpretação dos resultados laboratoriais deve ser feita com a devida cautela (Tarpley, 2011; Seddon, 2012).

O valor de fTLI pode também aumentar associado a IBD, linfoma e desnutrição, para além da DRC (Hoffmann & Solter, 2008; Mansfield, 2016). A razão para altas concentrações séricas de TLI na presença destas doenças de foro não pancreático não é clara, tendo sido sugerido que pode estar relacionado com o aumento da síntese de tripsinogénio e não com a libertação de tripsina ativa (Simpson, 2001). Também a pancreatite leva a um aumento dos valores séricos de fTLI (Willard & Twedt, 2012). Em casos de pancreatite é expectável o aumento dos valores de TLI devido à libertação das enzimas pancreáticas para a corrente sanguínea em virtude do dano provocado às células acinares (Seddon, 2012). Uma concentração sérica de TLI com valor superior a 100 µg/L é considerado diagnóstico de pancreatite (Forman *et al.*, 2004). Contudo valores de fTLI dentro dos parâmetros normais não excluem a inflamação pancreática (Ruaux, 2017; Zoran, 2006).

A principal causa para diminuição dos valores séricos de TLI é a IPE. No entanto, o mesmo poderá acontecer em casos de desnutrição proteica extrema (Dossin, 2011). Também, a ideia de que o envelhecimento possa causar uma diminuição subclínica na atividade secretora do pâncreas exócrino parece plausível (Hecht *et al.*, 2006). Existem ainda outro cenário possível em que o animal, mesmo tendo IPE, apresenta valores normais de TLI, sendo este a deficiência unicamente em lípase pancreática, o qual até à data foi descrito um único caso em cão (Steiner, 2017).

Como já referido, este imunoensaio deteta tanto o tripsinogénio como a tripsina presentes no soro. Contudo a tripsina só está presente no soro caso ocorra inflamação pancreática (Steiner, 2010a) uma vez que durante a pancreatite a tripsina é prematuramente ativada e pode ser medida como TLI (Heilmann & Steiner, 2013). Em casos de pancreatite é expectável o aumento dos valores de TLI devido à libertação das enzimas pancreáticas para a corrente sanguínea em virtude do dano provocado às células acinares (Seddon, 2012). Uma concentração sérica de TLI com valor superior a 100 µg/L é considerado diagnóstico de pancreatite (Forman *et al.*, 2004). Contudo valores de fTLI dentro dos parâmetros normais não excluem a inflamação pancreática (Ruauux, 2017; Zoran, 2006).

Após o episódio agudo a concentração sérica de enzimas pancreáticas diminui devido à sua ligação aos inibidores das proteases que vão proceder à sua inativação. Se o fTLI não for realizado nas primeiras horas após o início do episódio de pancreatite os resultados podem ser dúbios ou mesmo normais (Zoran, 2006). Em casos de pancreatite crónica a quantidade de enzimas pancreáticas libertadas pode não ser suficiente para ser detetada por este imunoensaio (Zoran, 2006).

### **13.5.2. Outros exames de diagnóstico laboratoriais**

Tanto a lipase como a amilase sérica não têm qualquer valor no diagnóstico de IPE felina (Suchodolski & Steiner, 2003; Heilmann & Steiner, 2013) uma vez que estas enzimas não têm origem exclusivamente no pâncreas (Suchodolski & Steiner, 2003; Caney, 2013). Para além do pâncreas, a lipase é produzida também por outros órgãos, incluindo o estômago, e a amilase é produzida também pelo fígado e pela mucosa duodenal (Tarpley, 2011).

Os valores séricos de ambas as enzimas são também afetados pela doença renal e a redução na filtração glomerular pode estar associada a um aumento de duas a três vezes dos seus valores fisiológicos (Tarpley, 2011).

As lipases produzidas em diferentes órgãos, apesar de partilharem a mesma função no organismo de hidrólise dos triglicéridos, expressam uma sequência de aminoácidos diferente e consequentemente, geram diferentes respostas imunológicas (Xenoulis & Steiner, 2012; Heilmann & Steiner, 2013; Kaiser, 2013). Sendo assim, a imunorreatividade da lipase pancreática (PLI) apenas quantifica a lipase produzida pelo pâncreas sem interferências das lipases de outras origens (Steiner & Xenoulis, 2013).

O PLI é altamente específico para a avaliação da função pancreática exócrina, mas o seu valor no diagnóstico desta doença é inferior à medição da TLI (Steiner, 2008). O teste para medição da concentração de PLI no soro foi otimizado para detetar alterações nos valores mais

elevados do seu intervalo funcional (Heilmann & Steiner, 2013). Assim sendo, a imunorreatividade da lipase pancreática felina (fPLI) não é adequado para a medição precisa de concentrações diminuídas e não pode ser utilizado como um teste de diagnóstico para a IPE felina (Xenoulis & Steiner, 2012).

## **14. Tratamento**

Atualmente não existe cura para a IPE (Dodds, 2016), no entanto, esta doença crônica é totalmente passível de ser tratada (Kennedy & Williams, 2012). Contudo, para que resultados ótimos sejam obtidos é de crucial importância uma profunda relação de cooperação entre o proprietário e o médico veterinário assistente (Kennedy & Williams, 2012).

Embora a suplementação enzimática seja o elemento principal no tratamento da IPE, um manejo bem sucedido requer o equilíbrio clínico de múltiplos fatores terapêuticos, que se revela particularmente importante na fase inicial de estabilização (Tefft, 2015).

### **14.1. Suplementação com enzimas pancreáticas**

A suplementação com enzimas pancreáticas é o principal pilar do tratamento da IPE (Wiberg, 2013; Tefft, 2015; Steiner, 2017), que passa pela necessidade de colmatar a deficiência de enzimas pancreáticas através da ingestão de enzimas provenientes de uma fonte externa, fazendo-as progredir diretamente até ao duodeno através do estômago (Dodds, 2016).

Na maioria dos casos esta doença pode ser tratada com sucesso apenas com o suplemento enzimático, que deve ser administrado juntamente com cada refeição (Stonehewer, 2004). Todavia, alguns autores sugerem que é suficiente a suplementação de apenas duas refeições diárias (Williams, 2005).

Uma vez que este tratamento é para toda a vida (Nelson & Couto, 2014), esta situação deve ser informada aos proprietários (Kook *et al.*, 2011). Existem múltiplas causas associadas ao insucesso da suplementação enzimática (quadro 1), que podem conduzir a um fracasso no tratamento da IPE (Rallis, 2004).

Uma melhoria do estado de saúde do animal após a adição de enzimas pancreáticas à sua alimentação não é de forma alguma suficiente para o diagnóstico de IPE uma vez que muitos pacientes com enterite também podem manifestar algum grau de recuperação (Noort, 2010).

Existe uma panóplia de produtos e opções que podem ser usadas (Steiner, 2017), os quais variam em termos de biodisponibilidade e conteúdos enzimáticos (Williams, 2005).

O suplemento pode ser fornecido sob a forma de pó, comprimidos ou cápsulas, algumas das quais podem ser abertas e polvilhadas no alimento (Baral, 2012; Nelson & Couto, 2014).

Caso sejam usados produtos comerciais a fórmula mais eficaz são os extratos de enzima em pó, cuja dose inicial deve ser uma colher de chá em cada refeição (Baral, 2012; Steiner, 2012). Os extratos pancreáticos secos de origem porcina são a melhor e a forma mais comum de suplementação enzimática (Steiner, 2017).

A dose necessária pode variar significativamente entre indivíduos e devem ser feitos ajustes consoante a resposta ao tratamento (Baral, 2012), que deve acontecer entre os 5 e os 7 dias (Steiner, 2016). Quando ocorrer uma resposta completa à terapêutica, a dosagem do suplemento pode ir sendo gradualmente diminuída até ser encontrada a dose mínima eficaz que previna o retorno aos sinais clínicos (Williams, 2005; Steiner, 2016; Steiner, 2017).

A maioria dos gatos aceita facilmente o pó se este for misturado com os alimentos, caso contrário pode ser necessário adicionar substâncias de forma a ocultar o seu paladar tais como óleo de peixe ou o líquido presente nas latas de conserva de atum (Baral, 2012; Steiner, 2012). A pré-incubação das enzimas pancreáticas com os alimentos não aumenta a eficácia da terapêutica de suplementação oral (Tams, 2003; Steiner, 2012; Steiner, 2016).

As fórmulas em comprimidos e cápsulas revestidas não são recomendadas para o tratamento (Steiner, 2012; Wiberg, 2013). Apesar de terem sido elaboradas para proteção das enzimas do ácido gástrico, são muito menos eficazes que o extrato de enzimas pancreáticas em pó (Williams, 2005).

O custo da suplementação enzimática pancreática é um pouco elevado e, para além disso, alguns gatos recusam-se a consumi-lo (Steiner, 2016). Como alternativa pode ser usado pâncreas cru (Wiberg, 2013; Nelson & Couto, 2014). Uma vez que as enzimas são proteínas, desnaturam e deixam de ser funcionais depois de serem aquecidas, o pâncreas não pode ser cozinhado (Noort, 2010). Para além de pâncreas de suíno, também pode ser usado de bovino, de ovino e de animais de caça (Steiner, 2017).

Encontra-se estabelecido que, entre 30g e 90g de pâncreas cru substitui uma colher de chá de extratos enzimáticos em pó. O pâncreas deve ser dividido em pequenas porções, correspondendo cada uma delas a uma refeição, e congelado, o que lhe permite manter a atividade enzimática por longos períodos de tempo (Steiner, 2017). Se congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$ , durante pelo menos 3 meses não se verifica uma perda significativa da atividade enzimática (Tams, 2003; Williams, 2005; Tefft, 2015).

Existem também questões relativas à potencial ameaça de infeção gastrointestinal adquirida através da ingestão de pâncreas cru (Nelson & Couto, 2014; Steiner, 2017). Teoricamente, a ingestão de pâncreas cru de bovino e ovino acarreta o risco de transmissão de encefalopatia espongiiforme enquanto a ingestão de pâncreas cru de suíno pode possibilitar a transmissão da doença de Ausjeszky. O pâncreas de ovino e da carne de caça podem estar

infestados com *Echinococcus* spp. Estes riscos devem ser discutidos com o proprietário antes do início da terapia (Steiner, 2017).

A presença de complicações associadas à suplementação enzimática são raras (Steiner, 2017). Porém, num estudo esta foi considerada a causa de sangramento oral em 3 cães com IPE, devido provavelmente a uma sensibilidade da mucosa oral. Este problema foi facilmente solucionado por meio de uma redução da dose administrada, ajustando-a para a dose mínima eficaz (Rutz, Steiner, & Williams, 2002).

**Quadro 1.** Causas para o insucesso da terapêutica de suplementação enzimática (Adaptado de Noort, 2010).

#### Causas mais comuns para o insucesso da suplementação enzimática pancreática

1. Suplementação feita de modo inadequado
  - Dosagem insuficiente
  - Nem todas as refeições são suplementadas
  - Utilização de cápsulas sem as abrir
2. SIBO
3. Aumento da produção de ácido gástrico
4. Enterite secundária
5. Deficiência em cobalamina
6. Insensibilidade ao tipo de enzimas utilizado

Uma vez que não existem estudos detalhados acerca de gatos com valores de TLI na “zona cinzenta”, a questão de se manter ou não o tratamento deve ser analisada à luz dos sinais clínicos juntamente com a resposta do paciente à terapia de suplementação enzimática (Kook *et al.*, 2011).

#### 14.2. Antiácidos

Embora a administração de enzimas pancreáticas em conjunto com o alimento seja geralmente bem sucedida, apenas uma pequena porção permanece funcionalmente intacta quando chega ao intestino delgado (Williams, 2005). Uma grande parte da atividade enzimática é perdida devido ao pH ácido do estômago (Nelson & Couto, 2014; Tefft, 2015; Steiner, 2017),

sofrendo a atividade da lipase um declínio de até 83% enquanto a da tripsina sofre uma redução de cerca de 65% (Nelson & Couto, 2014). Para além da sua suscetibilidade ao pH gástrico, também as pepsinas contribuem para a degradação das enzimas pancreáticas (Williams, 2005).

Para transpor este obstáculo, a secreção de ácido clorídrico gástrico deve ser reduzida (Williams, 2005; Nelson & Couto, 2014).

Contudo, há que ter em consideração que o aumento do pH gástrico, para além de proporcionar uma menor diminuição da lipase pancreática que é inativada, vai também provocar a destruição da lipase gástrica, pelo que o resultado final pode não refletir uma melhoria significativa na digestão da gordura (Steiner, 2017).

Ainda assim, em gatos que não estão a responder ao tratamento deve ser testada uma abordagem com a terapia antiácida (Steiner, 2010). As opções incluem a famotidina (0,5-1,0 mg/Kg PO a cada 24h) ou o omeprazol (0,7 mg/Kg PO a cada 24h) (Tefft, 2015).

### **14.3. Suplementação vitamínica**

A administração exclusivamente de suplementação enzimática não é suficiente em muitos pacientes para promover uma melhoria no seu estado geral, pois muitos dos gatos com IPE têm um quadro associado de hipocobalaminemia (Steiner, 2010). Com efeito, a suplementação com cobalamina afeta favoravelmente a resposta ao tratamento de IPE felina (Xenoulis *et al.*, 2016).

Um trabalho desenvolvido recentemente (Xenoulis *et al.*, 2016) mostra que gatos com IPE e hipocobalaminemia apresentavam concentrações de fTLI séricas significativamente mais baixas quando comparados com gatos com concentrações normais de cobalamina. Esta observação sugere que gatos com IPE normocobalaminemicos se encontram numa fase inicial da doença.

Presentemente, está recomendada a suplementação com cobalamina em qualquer paciente com IPE cuja concentração sérica desta vitamina se encontre abaixo dos 400 ng/L (Steiner, 2017). Habitualmente é usada a cianocobalamina e a dose recomendada é de 250 µg por via subcutânea semanalmente durante 6 semanas. Passado 1 mês deve ser feita uma nova administração e um mês após essa data é recomendada a medição dos níveis de cobalamina (Steiner, 2017). A suplementação oral tem sido considerada não eficaz uma vez que a hipocobalaminemia leva à má absorção da cobalamina (Baral, 2012). Contudo, um trabalho recente (Toresson *et al.*, 2017) demonstrou que as concentrações séricas de cobalamina aumentaram após suplementação oral desta vitamina em gatos hipocobalaminemicos, sugerindo que a suplementação oral diária seria igualmente eficaz. Ainda assim, é necessário que esta informação seja validada através de um estudo prospetivo antes que esta forma de tratamento seja aplicada na prática clínica (Steiner, 2017)

No caso de os valores de cobalamina se encontrarem dentro do intervalo de referência (270 – 1.000 ng/L), o esquema terapêutico pode ser alterado para administrações injectáveis de manutenção mensal. Contudo, a maior parte dos proprietários refere uma melhoria nos seus gatos quando recebem administrações a cada 1 a 2 semanas (Williams, 2009).

A maioria dos pacientes com IPE tem uma concentração de cobalamina normal ou até mesmo aumentada no momento da reavaliação caso recebam a terapêutica correta. Neste casos a suplementação pode ser descontinuada mas, noutros animais é necessária a manutenção da terapia para toda a vida (Kook et al., 2011; Steiner, 2017).

Num estudo realizado em gatos com IPE foi também instituída a suplementação com cobalamina a gatos normocobalaminemicos e os resultados positivos sugerem que também os gatos com IPE com concentrações normais de cobalamina beneficiam do suplemento, uma vez que pode esgotar-se a cobalamina nos tecidos antes da progressão da hipocobalaminemia (Xenoulis *et al.*, 2016).

Pode verificar-se um aumento nos valores séricos de cobalamina decorrente da suplementação ou devido a lesões nos hepatócitos, uma vez que estas células são um local de armazenamento da mesma (Stockham & Scott, 2008). Uma falsa diminuição da concentração pode ocorrer devido à degradação da cobalamina se a amostra for exposta à luz (Stockham & Scott, 2008; Seddon, 2012). Outras causas para a hipocobalaminemia são o SIBO e doenças que provoquem lesões ao nível do íleo, como IBD ou neoplasia (Seddon, 2012).

Também o hipertiroidismo felino foi descrito como estando associado à hipocobalaminemia. Os gatos com hipertiroidismo têm um elevado catabolismo, o que pode levar a um aumento da degradação da cobalamina, e foi demonstrada também uma diminuição do tempo de trânsito oro-cecal em gatos, o que pode também afetar a capacidade de absorção do intestino delgado devido ao rápido movimento da ingesta. Também o aumento taxa de filtração glomerular, secundária ao aumento do débito cardíaco, pode afetar a recuperação da cobalamina nos túbulos renais proximais, resultando na sua perda urinária (Cook *et al.*, 2011). Contudo, um trabalho recente (Geesaman, Whitehouse & Viviano, 2016), sugere que a hipocobalaminemia num gato com hipertiroidismo não é uma deficiência funcional que necessite de suplementação a menos que esteja presente também uma doença gastrointestinal.

Os gatos com os níveis subnormais de folato devem ser suplementados diariamente com 200 µg de ácido fólico adicionado à comida durante 1 mês. O risco de recorrência desta deficiência é desconhecido pelo que deve ser avaliado, no mínimo, anualmente (Williams, 2009). Segundo os laboratórios da IDEXX, o intervalo de referência para o folato em gatos é 9,5 – 20,16 ng/ml.

Na amostra de sangue recolhida para análise, o folato permanece estável durante 24h a 4°C e por mais de 8 semanas a -20°C (Seddon, 2012).

A hemólise aumenta falsamente a concentração de folato (Seddon, 2012).

Em cães com IPE, foi demonstrada uma diminuição na maioria das vitaminas lipossolúveis e pode ser assumido que o mesmo ocorra nos gatos (Steiner, 2017), embora esta possibilidade ainda não tenha sido estudada (Steiner, 2010).

Num estudo com 21 cães com IPE que estavam a receber suplementação enzimática, e seis cães saudáveis usados como controlo, foi descrito que os valores séricos de vitamina A e de vitamina D apresentados pelos pacientes com IPE não diferiam do grupo controlo. Contudo a vitamina E estava abaixo do valor de referência ( $\leq 5 \mu\text{g/ml}$ ) em 19% dos cães com IPE (Rutz, Steiner, Bauer & Williams, 2004).

O decréscimo dos níveis séricos de vitamina E pode contribuir para anomalias neurológicas e atrofia da retina (Williams, 2009) o qual pode ser corrigido pela suplementação da dieta com 30 a 200 UI/dia PO (Stonehewer, 2004; Gunn-Moore, 2006; Williams, 2009). Todavia, os benefícios da sua utilização não foram avaliados (Steiner, 2017), pelo que não está recomendada a suplementação com vitamina E ou qualquer outra vitamina solúvel em gatos (Steiner, 2010).

Não obstante, se o gato exibir tendências hemorrágicas deve ser avaliada a existência de alterações no perfil de coagulação (Steiner, 2010). Caso ocorra um quadro de coagulopatia deve ser administrada vitamina K, na dose de 2,5 a 5,0 mg/kg SC ou PO, seguida de outra administração 6 a 12 h mais tarde e mantida a terapia de manutenção na dose de 0,8 a 1,7 mg/kg a cada 8h (Blois, 2017).

#### **14.4. Dieta**

A alteração na digestão da gordura é, em termos dietéticos, a característica mais importante da IPE (Nelson & Couto, 2014). Mesmo os pacientes que respondem bem à suplementação enzimática não possuem uma absorção da gordura inteiramente normalizada (Williams, 2005; Steiner, 2010).

Hoje sabe-se que o tipo de dieta não desempenha um papel fundamental no manejo de gatos com IPE, razão pela qual não é necessária uma modificação na dieta destes felinos (Wiberg, 2013). Todavia, dietas com baixo teor em gordura e alto teor em fibra devem ser evitadas (Steiner, 2016), uma vez que, mesmo com suplementação enzimática adequada, há ainda algum grau de redução na digestão e absorção de gordura (Noort, 2010). Outras causas são sua baixa densidade calórica (Williams, 2009), e o risco de desenvolver deficiência em ácidos gordos essenciais e em vitaminas lipossolúveis (Kook *et al.*, 2011; Steiner, 2012; Tefft,

2015). Porém, alguns indivíduos necessitam de uma restrição moderada e equilibrada de gordura com o propósito de evitar a recorrência de sinais clínicos. Estes casos podem também beneficiar da suplementação com óleo de triglicéridos de cadeia média, que são rapidamente digeridos e absorvidos (Stonehewer, 2004).

O regime alimentar de gatos com IPE deve também ter baixo teor em fibra uma vez que esta pode inibir a atividade das enzimas pancreáticas, particularmente a lipase, assim como diminuir a absorção de outros nutrientes ao nível do intestino delgado (Nelson & Couto, 2014; Tefft, 2015).

Os gatos com IPE e IBD concomitante são muitas vezes melhor controlados com uma dieta hipoalergénica intestinal. Se por outro lado apresentam também DM, não está claro se devem ser alimentados com uma ração intestinal ou com uma dieta direcionada para a diabetes felina (Nelson & Couto, 2014).

Não existe qualquer estudo acerca do impacto de dietas específicas em gatos com IPE (Steiner, 2012) e a maioria dos animais permanece bem se alimentada com uma dieta comercial de manutenção de alta qualidade (Williams, 2005; Wiberg, 2013; Steiner, 2017), pelo que geralmente não é necessária uma modificação na dieta destes felinos (Wiberg, 2013).

Caso nenhuma das terapêuticas adotadas resulte num controlo dos sinais clínicos, uma diminuição do teor em gordura da dieta pode revelar-se eficaz. No entanto, esta medida está associada a complicações e deve ser considerada apenas como último recurso (Steiner, 2017).

#### **14.5. Antibióticos**

A antibioterapia não deve fazer parte do plano inicial de tratamento (Stonehewer, 2004). Contudo, caso não se verifique uma resposta favorável à terapia de suplementação, em que a diarreia e os demais sinais clínicos se mantenham, a antibioterapia pode ser recomendada (Stonehewer, 2004; Tefft, 2015).

Alguns pacientes desenvolvem SIBO secundariamente à IPE que, caso não seja tratada, pode causar danos na mucosa intestinal o que pode explicar a razão pela qual alguns gatos não conseguem voltar ao seu peso normal (Williams, 2005). Estes casos requerem o recurso a antibióticos apropriados (Steiner, 2012; Nelson & Couto, 2014) sendo o fármaco de eleição a tilosina na dose de 25 mg/kg a cada 12h durante 6 a 8 semanas (Steiner, 2017) embora também possa ser utilizado o metronidazol na dose de 15 a 25 mg/kg a cada 12h durante 14 dias (Baral, 2012; Steiner, 2012). Por outro lado, a disbiose pode ser resolvida espontaneamente após o início da terapia de suplementação (Steiner, 2016).

## 14.6. Outras terapêuticas

Nos poucos casos em que se verifica uma falta de resposta aos tratamentos já descritos geralmente é, geralmente, benéfico o uso de prednisolona na dose de 1 a 2 mg/kg a cada 24h durante 14 dias, a qual deve ser depois diminuída gradualmente (Williams, 2005; Ruaux, 2008). Este tratamento destina-se essencialmente aos gatos com IBD concomitante (Wiberg, 2013; Xenoulis *et al.*, 2016), uma vez que geralmente, estes casos revelam-se refratários à terapia (Williams, 2009; Steiner, 2012).

Ademais, gatos com IPE resultante de um processo de pancreatite crónica podem desenvolver DM pelo que é necessária a implementação de insulino terapia (Steiner, 2008; Baral, 2012; Nelson & Couto, 2014) ou mesmo outros tratamentos caso ocorram crises agudas, incluindo analgésicos (Nelson & Couto, 2014).

Há que ter atenção ao uso de corticoesteróides, uma vez que estes não devem ser utilizados se houver DM concomitante (Cervantes, 2013), porque induzem resistência à insulina tornando mais complicado o controlo desta doença (Caney, 2013). Caso haja essa necessidade, deve ser considerado o uso de agentes imunomoduladores tais como a ciclosporina (5 mg/gato, SID ou BID) ou o clorambucil (2 mg/gato, cada 2 ou 3 dias) (Caney, 2013).

## 15. Monitorização do paciente

Segundo Steiner (2016), deve ser feito um acompanhamento do animal e existem algumas medidas a serem tomadas após o início do tratamento:

- 1) Durante o primeiro mês o animal deve ser avaliado semanalmente;
- 2) A consistência da diarreia deve normalizar dentro de 1 semana e o ganho de peso começará também a ser notório;
- 3) Os pacientes que não respondam ao tratamento ao fim de 2 semanas de terapia enzimática, e se indicado suplementação de cobalamina, devem iniciar a antibioterapia devido a uma possível disbiose associada ao quadro clínico;
- 4) Quando a condição e o peso corporal se normalizarem, a dose diária de suplementação enzimática deve ser reduzida para uma quantidade que permita a manutenção do peso corporal normal;

A gravidade dos sinais clínicos pode levar certos proprietários a optar pela eutanásia em vez do tratamento (Kennedy & Williams, 2012). Releva-se assim a grande importância de um acompanhamento regular por parte do médico veterinário assistente, particularmente nos estágios iniciais do tratamento para avaliar a evolução do paciente e poder gerir adequadamente o tratamento a aplicar (Nelson & Couto, 2014).

## 16. Prognóstico

O processo patológico subjacente que desencadeia a IPE leva geralmente a resultados inalteráveis (Williams, 2005), pelo que a maioria dos gatos apresenta uma perda irreversível do tecido acinar pancreático, razão pela qual é necessário um tratamento para o resto da vida (Williams, 2009; Steiner, 2012).

O prognóstico em gatos é bom quando não associado a outras doenças e com a terapia de suplementação adequada podem usufruir de uma vida normal (Kook *et al.*, 2011; Williams, 2009; Steiner, 2016).

O prognóstico é mais reservado em gatos que em cães. De facto, esta espécie pode ter aversão à comida que lhe é apresentada quando misturada com a suplementação enzimática, mas é também devido à menor complacência e menor cooperação dos proprietários dos gatos em tratamento relativamente aos proprietários dos cães (Ruaux, 2008). Também a DM concomitante pode comprometer o prognóstico em gatos com IPE (Ruaux, 2008; Steiner, 2016) dado o seu tratamento ser caro e difícil (Williams, 2005). A anorexia e o vômito causados pela pancreatite podem, igualmente, complicar mais o prognóstico (Williams, 2005).

## II Casos Clínicos

---

### 1. Caso Clínico 1

#### 1.1. Identificação

Nome: Jaguar

Espécie: Felídeo

Raça: Europeu Comum

Idade: 11 anos

Sexo: Macho

Peso: 3,1 kg

#### 1.2. Anamnese

O gato foi apresentado à consulta com história de diarreia com duração de duas semanas, que progressivamente se tornou mais pastosa e de cor amarela, e perda de peso progressiva nos últimos 4 meses apesar de exibir períodos de polifagia.

As desparasitações externa e interna foram feitas regular e corretamente e o protocolo vacinal a que foi exposto era adequado.

Habita numa moradia com acesso ao quintal sendo o único animal residente. A sua dieta consiste principalmente em ração seca

#### 1.3. Exame Físico

Dos diversos parâmetros avaliados no exame físico, a única alteração era uma baixa condição corporal.

#### 1.4. Exames Complementares

Foi colhido sangue para realização de análises sanguíneas que se seguem.

##### 1.4.1. Hemograma

O eritrograma não apresentou qualquer tipo de alteração, enquanto o leucograma apenas apresentou como alteração uma linfopenia (Tabela 4).

**Tabela 4.** Resultados do hemograma do caso clínico 1.

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
Leucócitos ( $\times 10^9/L$ )	6,2	5,5 – 19,5
Linfócitos ( $\times 10^9/L$ )	<b>1,13 ↓</b>	1,50 – 7,00
Neutrófilos ( $\times 10^9/L$ )	4,62	2,50 – 12,8
Monócitos ( $\times 10^9/L$ )	0,12	0 – 1,4
Eosinófilos ( $\times 10^9/L$ )	0,27	0 – 1,50
Basófilos ( $\times 10^9/L$ )	0,02	0 – 0,50
Eritrócitos ( $\times 10^{12}/L$ )	8,71	5,0 – 11,0
Hemoglobina (g/dl)	11,2	8,0 – 15,0
Hematócrito (%)	34,4	24,0 – 45,0
Volume corpuscular médio (fL)	40	39 – 52
Hemoglobina corpuscular média (pg)	12,9	12,5 – 17,5
Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dl)	32,6	30,0 – 37,0
Plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	391	150 – 500

#### 1.4.2. Análises Bioquímicas

As análises bioquímicas realizadas não revelarem qualquer alteração (tabela 5).

**Tabela 5:** Resultados das análises bioquímicas do caso clínico 1.

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
AST (UI/L)	25	8 – 35
GGT (UI/L)	2,0	0 – 10
FAS (UI/L)	37	20 – 220
Lípase (UI/L)	9	< 500
Albumina (g/dl)	2,5	2,1 – 4,0

#### 1.4.3. Medição de T4

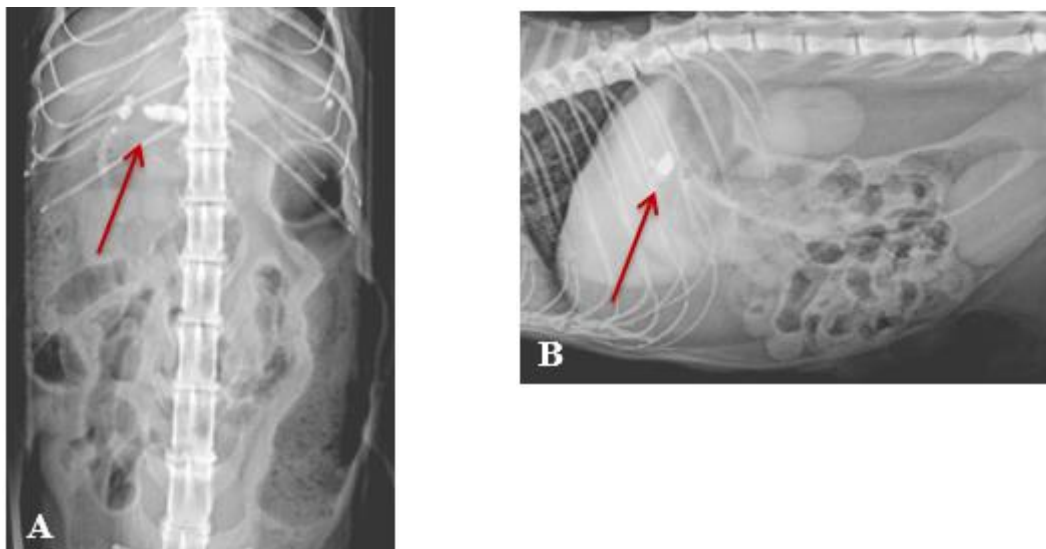
Foi feita a medição da concentração sérica de tiroxina (T4) total do paciente para descartar o hipertireoidismo felino, mas os valores encontravam-se dentro dos valores de referência [8,69 nmol/L] (10 – 50 nmol/L).

## 1.5. Estudo Imagiológico

### 1.5.1. Radiografia Abdominal

Na radiografia do abdómen craniomedial observou-se um aumento não expetável da radiopacidade, a qual era compatível com calcificação (Figura 5).

**Figura 5.** (A) Radiografia VD e (B) Radiografia LL evidenciando o aumento da radiopacidade no abdómen craniomedial, na zona do pâncreas.



### 1.5.2. Ecografia Abdominal

Na ecografia abdominal, o fígado apresentava-se com tamanho e forma normal, com ecogenicidade difusa ligeiramente hipoecogénica, sem sinais de colestase. Também não existiam alterações na parede da vesícula.

O estômago não manifestava alterações na parede, mas o peristaltismo deste órgão estava claramente diminuído, não tendo sido visualizado nenhum movimento peristáltico durante o exame ecográfico.

A nível do pâncreas verificou-se que o lobo esquerdo se encontrava hipoecogénico, não se tendo detetado outras alterações.

A bexiga encontrava-se moderadamente distendida, sem espessamento da parede.

## 1.6. Laparotomia Exploratória

Foi realizada laparotomia exploratória para esclarecimento dos resultados obtidos na imagiologia.

O paciente foi anestesiado com combinação de quetamina e medetomidina e a manutenção foi feita com isoflurano. Foi-lhe ainda administrada amoxicilina associada ao ácido clavulânico. Para controlo da dor pré, intra e pós cirúrgica foi administrada morfina.

Foi realizada a tricotomia, limpeza e desinfeção do campo cirúrgico e colocação do tubo endotraqueal.

De seguida realizou-se uma incisão ao nível da linha branca.

Foi identificado o pâncreas que apresentava um parênquima heterogéneo com zonas de calcificação dispersas (Figura 6). Proximamente à papila duodenal observou-se uma neoformação que também apresentava calcificações dispersas, comprimindo o ducto pancreático de forma progressiva. Com o objetivo de avaliar se a massa causava obstrução, realizou-se enterotomia para observar a drenagem na papila duodenal. Verificou-se que embora já houvesse algum grau de obstrução, esta não era completa. O restante parênquima pancreático encontrava-se muito alterado (Figura 7) e observaram-se sinais de congestão ligeira e obstrução parcial do ducto pancreático.

**Figura 6.** Aparência intracirúrgica do pâncreas. Zonas de calcificação dispersas no parênquima pancreático.



**Figura 7.** Aparência intracirúrgica do pâncreas. O órgão encontra-se claramente atrofiado.



Procedeu-se à recolha de amostras de tecido pancreático para posterior exame histopatológico.

O fígado apresentava uma aparência normal e apenas a vesícula biliar denotava alguns sinais de colecistite. O baço tinha aspeto, consistência e tamanho regulares, assim como o intestino e os rins.

Após a verificação de toda a cavidade abdominal procedeu-se ao seu encerramento.

Durante o período pós-cirúrgico foi mantida a administração de morfina para controlo da dor. O animal teve alta 48h após a cirurgia tendo sido prescrito meloxicam *PO*, a cada 24h durante 5 dias e amoxicilina associada a ácido clavulânico *PO* a cada 12h durante 10 dias.

### 1.7. Resultado da Análise Histopatológica

A análise histopatológica mostrou áreas de necrose e mineralização distrófica do pâncreas, características de lesões do tipo destrutivo e compatível com pancreatite crônica.

### 1.8. Resultados das medições séricas de fTLI, folato e cobalamina

Na medida em que se observaram alterações a nível pancreático procedeu-se à colheita de sangue para doseamento de cobalamina, folato e fTLI (tabela 6).

**Tabela 6.** Resultados das medições séricas de fTLI, folato e cobalamina do caso clínico 1.

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
TLI felina ( $\mu\text{g/L}$ )	7,1 ↓	12,0 – 82,0
Cobalamina (ng/L)	< 150 ↓	270 – 1000
Folato (ng/mL)	9,9	9,5 – 20,2

## **2. Caso Clínico 2**

### **2.1. Identificação**

Nome: Laurita

Espécie: Felídeo

Raça: Europeu Comum

Idade: 8 anos

Sexo: Fêmea

Peso: 2,7 kg

### **2.2. Anamnese**

História de vômito com 1 semana de duração e de diarreia há 4 dias. Perda de 1,2 kg nos últimos 3 meses, embora o apetite estivesse normal, por vezes caprichoso, alternado com breves períodos de anorexia.

Tanto a desparasitação interna e externa como o calendário de vacinação não foram cumpridos adequadamente.

### **2.3. Exame Físico**

No exame físico a única alteração a assinalar foi uma baixa condição corporal.

### **2.4. Exames Complementares**

Foi colhido sangue para realização de análises sanguíneas que se seguem.

#### **2.4.1. Hemograma**

No hemograma, o eritrograma revelou um aumento do hematócrito, da concentração da hemoglobina, do volume corpuscular médio e da hemoglobina corpuscular média (tabela 7).

**Tabela 7.** Resultados do hemograma do caso clínico 2.

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
Leucócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	7,9	5,5 – 19,5
Linfócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	1,80	1,50 – 7,00
Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	4,70	2,50 – 12,8
Monócitos (x10 <sup>9</sup> /L)	0,20	0,00 – 1,40
Eosinófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	1,1	0,00 – 1,50
Basófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	0,00	0,00 – 0,50
Eritrócitos (x10 <sup>12</sup> /L)	8,36	5,0 – 11,0
Hemoglobina (g/dl)	<b>15,2 ↑</b>	8,0 – 15,0
Hematócrito (%)	<b>45,8 ↑</b>	24,0 – 45,0
Volume corpuscular médio (fL)	<b>54,8 ↑</b>	39,0 – 52,0
Hemoglobina corpuscular média (pg)	<b>18,2 ↑</b>	12,5 – 17,5
Concentração de hemoglobina corpuscular média (g/dl)	33,1	30,0 – 37,0
Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	182	150 – 500

#### 2.4.2. Análises Bioquímicas

O aumento dos níveis séricos de glucose foi a única alteração revelada pelas análises bioquímicas (tabela 8).

**Tabela 8.** Resultados das análises bioquímicas do caso clínico 2.

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
Ureia (mg/dl)	26	13 – 33
Creatinina (mg/dl)	1,2	0,9 – 1,9
Glucose (mg/dl)	<b>148 ↑</b>	61 – 103
ALT (UI/L)	54	0 – 105
GGT (UI/L)	0,25	0 – 1

#### 2.4.3. Ionograma

Não foi detetada qualquer alteração no ionograma (tabela 9).

**Tabela 9.** Resultados do ionograma do caso clínico 2.

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
Sódio (mmol/L)	150	150 – 165
Potássio (mmol/L)	4,5	3,7 – 5,8
Cloro (mmol/L)	127	112 – 129

#### 2.4.4. Medição da T4

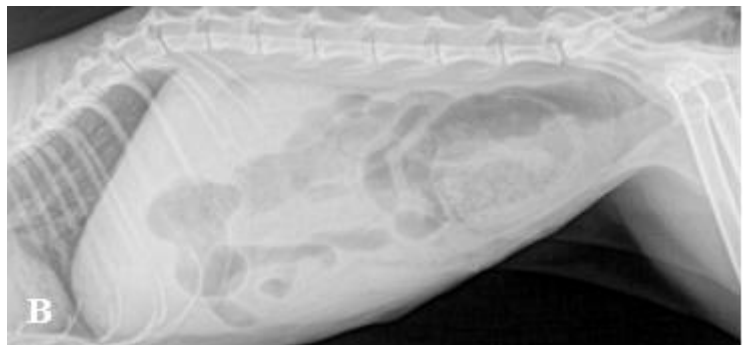
No sentido de despistar a presença de hipertiroidismo felino, foi medida a concentração sérica T4 total do animal, que se situou dentro dos valores de referência [16,5 nmol/L] (10 – 50 nmol/L).

### 2.6. Estudo Imagiológico

#### 2.6.1. Radiografia Abdominal

A radiografia abdominal não evidenciou qualquer alteração que pudesse conduzir a um diagnóstico (Figura 8).

**Figura 8.** (A) Radiografia VD e (B) radiografia LL sem alterações a nível abdominal.



#### 2.6.2. Ecografia Abdominal

A bexiga, moderadamente cheia, apresentava contornos regulares e sem alterações.

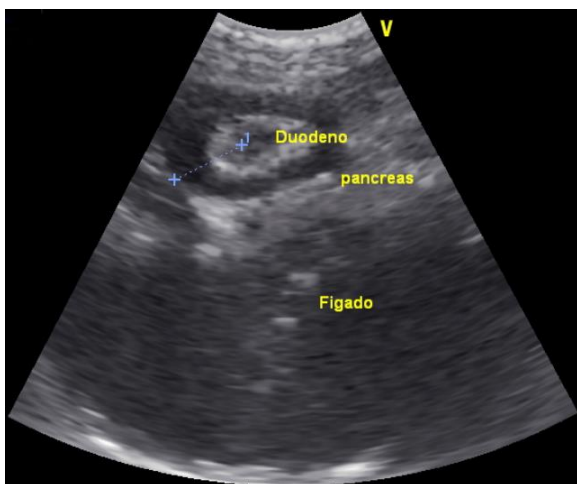
O fígado, de dimensões normais, com ecogenicidade mantida e parênquima homogêneo, não revelava alterações hepáticas com tradução ecográfica. Também o baço e os rins se apresentavam normodimensionados, com contornos regulares e ecogenicidade mantida.

O pâncreas apresentava-se manifestamente atrofiado, quase inexistente e ligeiramente hiperecótico, com perda de estrutura e espessura diminuída (Figura 9). A diminuição do tamanho

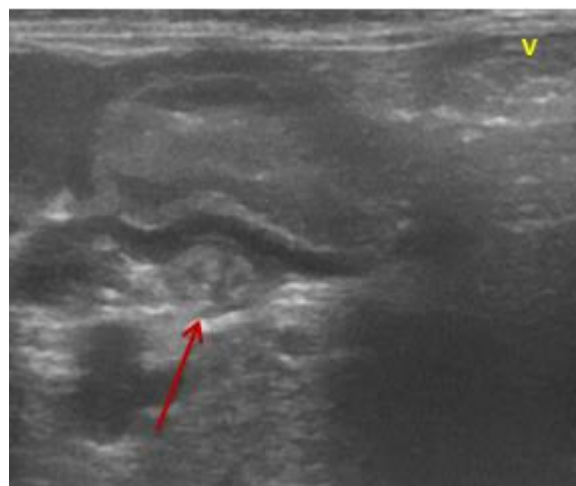
do pâncreas era tão acentuada que a visualização do ducto colédoco e pancreático foi mais fácil que a do próprio órgão, o que normalmente não acontece (Figura 10).

Foi verificado também o aumento da espessura do duodeno, à custa da camada muscular que se apresentava mais espessa quando comparada com as restantes camadas. A espessura total nalguns pontos atingiu os 4 mm.

**Figura 9.** Ecografia abdominal do paciente em corte transversal evidenciando o pâncreas atrofiado e o aumento de espessura do duodeno.



**Figura 10:** Imagem ecográfica do ducto colédoco e o ducto pancreático, sendo por outro lado difícil identificar o pâncreas.



## 2.7. Laparotomia Exploratória

Após as alterações ecográficas detetadas a nível do pâncreas e do duodeno, foi realizada uma laparotomia exploratória.

O pâncreas apresentava-se marcadamente atrofiado (Figura 11), firme à palpação e difícil ao corte. Foram recolhidas amostras de tecido pancreático para análise histopatológica.

**Figura 11.** Aspetto do pâncreas do segundo paciente observado intracirurgicamente. É de salientar a nítida atrofia do órgão, adjacente ao duodeno.



Uma vez verificado que todos os outros órgãos da cavidade abdominal apresentavam aspecto normal, procedeu-se ao seu encerramento.

Aquando da alta foi prescrita amoxicilina associada a ácido clavulânico *PO*, a cada 12h durante 10 dias.

## 2.8. Resultado da Análise Histopatológica

O fragmento de pâncreas analisado apresentava marcada fibrose intersticial com deformação do perfil dos lóbulos que se evidenciavam arredondados e muito pobres em estruturas glandulares. Não foram observadas imagens de transformação neoplásica.

## 2.9. Resultados das medições séricas de fTLI, folato e cobalamina

Na medida em que se observaram alterações a nível pancreático procedeu-se à colheita de sangue para doseamento de cobalamina, folato e fTLI (tabela 6).

**Tabela 10.** Resultados das medições séricas de fTLI, folato e cobalamina do caso clínico 2.

Parâmetros	Resultados	Valores de referência
TLI felina ( $\mu\text{g/L}$ )	7,4 ↓	12,0 – 82,0
Cobalamina (ng/L)	< 150 ↓	270 – 1000
Folato (ng/mL)	8,7 ↓	9,5 – 20,2

### **3. Diagnóstico definitivo de ambos os casos clínicos**

Uma vez que o valor sérico de fTLI foi  $\leq 8,0 \mu\text{g/L}$  foi estabelecido o diagnóstico de IPE para ambos os animais (Baral, 2012; Steiner, 2015; Xenoulis *et al.*, 2016).

### **4. Tratamento e evolução de ambos os casos clínicos**

Aos dois animais foi prescrito um suplemento de enzimas pancreáticas contendo lipase, amilase e protease (*Kreon*®) em cápsulas a serem administradas com a refeição, devendo ser abertas e o seu conteúdo depositado sobre o alimento.

Passados 15 dias, o quadro diarreico do caso clínico 1 tinha melhorado, apresentando as fezes já moldadas e com uma coloração mais acastanhada. Verificou-se também um aumento de peso em cerca de 0,8 kg e o apetite normalizado.

Relativamente ao segundo caso clínico ocorreu aumento de apetite e de peso em cerca de 0,23 kg. As fezes apresentavam-se moldadas e consistentes e não tinham ocorrido novamente episódios de vômito.

A terapêutica foi recomendada para toda a vida em ambos os animais.

O primeiro paciente permaneceu estável até à altura da sua morte, passado 2 anos, devido a um quadro de doença renal crónica, enquanto o segundo permanece bem controlado.

A IPE é considerada uma doença rara em gatos (Xenoulis *et al.*, 2016) e ainda não se encontra totalmente compreendida (Wiberg, 2013). Contudo, nos últimos anos tem vindo a ser sugerido que se desenvolve com alguma frequência, mas que muitas vezes não é diagnosticada. As razões prendem-se com a não consideração desta doença no diagnóstico diferencial, o quadro clínico ser inespecífico e à inexistência de um marcador específico para a doença pancreática exócrina felina até 1995 (Steiner *et al.*, 1996).

Também o reduzido número de casos de gatos com diagnóstico de IPE descritos na literatura tem contribuído para a pouca atenção prestada a esta doença nesta espécie (Steiner, 2012; Costa Devoti *et al.*, 2015). Entre 1975 e 2009 foram publicados apenas 10 artigos acerca da IPE felina, todos eles relatos de caso único. Apenas em 2009 foi publicado um artigo incluindo 16 casos clínicos (Thompson *et al.*, 2009) e só na década seguinte, em 2016, foi publicado um artigo que reuniu uma série de 150 casos de gatos com IPE, que veio chamar a atenção para importância desta doença (Xenoulis *et al.*, 2016).

Desde a introdução da medição da concentração sérica de fTLI como método para o diagnóstico da IPE felina que os números relativos à sua prevalência têm vindo a aumentar. Entre 1980 e 1990 apenas 11 gatos com IPE no “The Veterinary Medical Databases” (<https://vmdb.org/>) (Steiner, 2012; Cervantes, 2013), enquanto entre 2002 e 2010 foram diagnosticados 1676 novos casos no Laboratório da Universidade do Texas (Cervantes, 2013). Estes factos têm demonstrado que esta doença ocorre em gatos com alguma frequência, apesar de permanecer mais comum em cães (Steiner, 2012).

Tradicionalmente, o quadro clínico de IPE no gato tem sido considerado equivalente ao do cão. Na bibliografia a descrição dos sinais clínicos de ambas as espécies é tratada de forma comum e geral, sem que sejam referidas as particularidades de cada espécie de forma clara e independente. Como já referido, apenas recentemente surgiu o artigo científico com o maior número de casos reunidos de gatos com IPE, no qual surge uma descrição dos sinais clínicos sugerindo que o quadro não é igual ao manifestado pelo cão.

A apresentação clínica típica em cães com IPE engloba diarreia, polifagia e perda de peso (Batchelor *et al.*, 2007), o que difere muitas vezes da exibida pelos gatos que tende a ser mais vaga e inespecífica (Tefft, 2015; Xenoulis *et al.*, 2016). Apenas 32% dos gatos manifesta a combinação destes três sinais clínicos (Xenoulis *et al.*, 2016). Uma vez que o quadro da maioria dos gatos não se assemelha à apresentação clássica típica dos cães, isto pode também contribuir para a ocorrência de casos que não são diagnosticados na espécie felina (Xenoulis *et al.*, 2016).

A perda de peso é o sinal clínico mais frequentemente manifestado por gatos com IPE, surgindo em aproximadamente 95% dos casos, podendo mesmo ser o único sinal (Tefft, 2015). Alguns gatos nunca chegam a exibir um quadro diarreico na IPE (Thompson *et al.*, 2009; Xenoulis *et al.*, 2016), sendo que a diarreia ou outras alterações fecais estão presentes em apenas 50% a 75% dos casos (Tefft, 2015). Isto contrasta com o quadro clínico típico desta doença em cães, em que a diarreia está presente em 95% dos casos, sendo o sinal clínico mais comum nesta espécie, seguido da perda de peso, que se manifesta em 87% (Batchelor *et al.*, 2007). Neste estudo, ambos os animais apresentavam uma perda de peso progressiva que teve início meses antes da diarreia se manifestar o que indica que, pelo menos inicialmente, a má absorção pode ocorrer sem que haja manifestação clínica de diarreia.

Xenoulis *et al.* (2016) observaram que 50% dos gatos apresentavam um mau estado do pelo e 40% exibia letargia, sinais clínicos infrequentes em cães com IPE (Batchelor *et al.*, 2007). Estudos indicam também que a anorexia é mais frequente em gatos (45%) (Xenoulis *et al.*, 2016) do que em cães (12%) (Batchelor *et al.*, 2007). Neste trabalho, nenhum dos casos clínicos apresentou letargia ou qualquer alteração na pelagem. O caso clínico 2 por vezes manifestava períodos de anorexia apesar de na maioria do tempo o seu apetite fosse normal. A polifagia exibida pelo caso clínico 1 é um sinal clínico comumente exibido por ambas as espécies (Batchelor *et al.*, 2007; Xenoulis *et al.*, 2016).

Outros sinais que podem ser também manifestados pelo cão incluem coprofagia e flatulência (Tefft, 2015), os quais não ocorreram em nenhum dos 150 gatos avaliados no estudo Xenoulis *et al.* (2016), nem nos dois casos clínicos deste trabalho. Batchelor *et al.* (2007) mencionam um comportamento agressivo e nervoso em 5% dos cães com IPE, o que não foi descrito até agora na espécie felina (Wiberg, 2013).

No presente trabalho, o quadro clínico apresentado por ambos os casos clínicos é considerado característico da doença, com manifestação de diarreia perda de peso e alterações a nível do apetite. Por outro lado, em ambos os animais ocorreram achados atípicos a nível do pâncreas observados intracirurgicamente.

O caso clínico 1 apresentava um parênquima heterogéneo com zonas de calcificação dispersas, com atrofia evidente do órgão e aspeto bastante alterado. A calcificação patológica é um processo em que ocorre um depósito anormal de sais de cálcio (Mitchell, Kumar, Abbas & Aster, 2016), sendo considerada uma alteração rara no pâncreas (Dennis *et al.*, 2010). Este caso clínico corresponde a uma calcificação distrófia que se caracteriza pela deposição destes sais em especial no tecido fibroso de lesões com progressão lenta (Mitchell *et al.*, 2016), sendo que a nível pancreático está associado à inflamação crónica (Dennis *et al.*, 2010).

No segundo caso clínico o pâncreas tinha um aspeto marcadamente diminuído, quase inexistente e fibrosado. Para além destas características apresentava ainda uma dureza ao corte bastante acentuada, sendo esta uma particularidade não frequentemente encontrada na prática clínica.

A fibrose é a principal evidência histológica de cronicidade (Xenoulis, Suchodolski, & Steiner, 2008a), sendo mais proeminente que as alterações inflamatórias (Costa Devoti *et al.*, 2015). De acordo com a bibliografia, o pâncreas deste animal apresentava-se numa fase final de pancreatite crónica, com tecido fibroso a substituir o parênquima pancreático tanto do tecido endócrino como do exócrino (De Cock *et al.*, 2007; Watson, 2015).

No momento do diagnóstico de IPE em gatos, a histologia pancreática mostra predominantemente fibrose com perda de tecido glandular e inflamação mínima (Bazelle & Watson, 2014), o que corresponde aos achados encontrados nas análises histopatológicas feitas a ambos os casos clínicos descritos neste trabalho.

## Conclusão

---

A IPE no gato manifesta-se frequentemente através de um quadro clínico diferente daquele apresentado pelo cão.

A perda de peso pode ser o único sinal clínico manifestado por gatos com IPE. Assim sendo, esta doença deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial em qualquer gato que apresente este sinal clínico.

O diagnóstico desta doença permanece ainda um desafio para os médicos veterinários que exercem clínica de animais de companhia, não só devido à inespecificidade dos sinais clínicos, como também à pouca quantidade de estudos descritivos da doença.

É assim de grande importância a realização de mais estudos sobre IPE em gato, de modo a estabelecer uma diferenciação dos quadros clínicos em cão e em gato, promovendo assim um maior conhecimento da doença assim como uma maior sensibilização dos clínicos para as particularidades da espécie felina.

Assim sendo, com o intuito de partilhar de informação científica com a comunidade médico-veterinária, este trabalho foi apresentado sob a forma de poster no XIII Congresso Hospital Veterinário Montenegro a 18 e 19 de Fevereiro de 2017 em Santa Maria da Feira, e também submetido e já aceite para o Southern European Veterinary Conference (SEVC) – 52º Congresso Nacional da Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales (Anexo 1).

## Referências Bibliográficas

---

- Baral, R. M. (2012). Diseases of the Exocrine Pancreas. In S. Little (Ed.), *The Cat : Clinical Medicine and Management* (1 ed.). (pp. 513-522). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Barrett, K., Barman, S., Boitano, S., & Brooks, H. (2016). *Ganong's Review of Medical Physiology* (25 ed.). New York:Mcgraw-Hill.
- Batchelor, D. J., Noble, P.-J. M., Taylor, R. H., Cripps, P. J., & German, A. J. (2007). Prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: prolonged survival is likely if clinical remission is achieved. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *21*(1), 54–60. Acedido em Jul. 16, 2017, disponível em: [://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338150](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338150)
- Bazelle, J., & Watson, P. (2014). Pancreatitis in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *16*(5), 395–406. . Acedido em Mai. 18, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1177/1098612X14523186>
- Blois, S. (2017). Acquired Hypocoagulable States. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine : Diseases of the Dog and the Cat* (8a ed.). (pp.2067-2070). St. Louis: Elsevier.
- Bonner-Weir, S. (2014). Islets of Langerhans: Morphology and Postnatal Growth. In C.R. Kahn, G. C. Weir, A. M. Jacobson, R. J. Smith & A. C. Moses (Eds.), *Joslin's Diabetes Mellitus* (14 ed.). (pp. 41-51). Boston: Lippincott Williams & Wilkins.
- Bowman, D. D., Charles M. Hendrix, Lindsay, D. S., & Barr, S. C. (2002). *Feline Clinical Parasitology* (1 ed.). Iowa: Iowa State University Press.
- Broussard, J. D. (2003). Optimal fecal assessment. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, *18*(4), 218–230. Acedido em Mai. 8, 2017, disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(03\)00076](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(03)00076)
- Brown, D. L., Van Wettre, A. J., & Cullen, J. M. (2017). Hepatobiliary System and Exocrine Pancreas. In J. F. Zachary (Eds.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (6 ed.). (pp. 412-470). St. Louis: Elsevier
- Cáceres, A. (2011). Pancreas. In T. Schwarz & J. Saunders (Eds.), *Veterinary Computed Tomography*. (3 ed.). (pp. 315-324). Iowa: Wiley-Blackwell
- Callahan Clark, J. E., Haddad, J. L., Brown, D. C., Morgan, M. J., Van Winkle, T. J., & Rondeau, M. P. (2011). Feline cholangitis: a necropsy study of 44 cats (1986–2008). *Journal of Feline Medicine & Surgery*, *13*(8), 570–576. Acedido em Mar. 29, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.05.002>
- Caney, S. M. A. (2013). Pancreatitis and Diabetes in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *43*(2), 303–317. Acedido em Mai. 15, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.12.001>
- Cervantes, S. (2013). Insuficiencia Pancreática Exócrina Felina. In *Actualización en "Diagnóstico y Manejo de Enfermedades del Aparato Digestivo Felino"*. Acedido em Mai. 15, 2017, disponível em: [http://www.avepa.org/pdf/proceedings/FELINO\\_PROCEEDING2013.pdf](http://www.avepa.org/pdf/proceedings/FELINO_PROCEEDING2013.pdf)
- Charles, J. (2007). Pancreas. In M. G. Maxie (Ed.), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of*

*Domestic Animals*. (5 ed.). (pp. 389-424). Edinburgh: Elsevier Saunders.

- Cook, A. K., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M., & Robertson, J. E. (2011). The prevalence of hypcobalaminaemia in cats with spontaneous hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 52(2), 101–106. Acedido em Mai. 25, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.01027.x>
- Cornell, K. (2012). Pancreas. In K. A. Tobias & S. A. Johnston (Eds.), *Veterinary Surgery: Small Animal* (1 ed.). (pp. 1659-1673). St. Louis: Elsevier.
- Costa Devoti, C., Murtagh, K., Batchelor, D., & Silvestrini, P. (2015). Exocrine pancreatic insufficiency with concurrent pancreatitis, inflammatory bowel disease and cholangiohepatitis in a cat. *Veterinary Record Case Reports*, 3(1), e000237. Acedido em Abr. 2, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2015-000237>
- Cox, K. L., Devanarayan, V., Kriauciunas, A., Manetta, J., Montrose, C., & Sittampalam, S. (2004). *Immunoassay Methods. Assay Guidance Manual*. Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences. Acedido em Mai. 4, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553884>
- De Cock, H. E. V., Forman, M. A., Farver, T. B., & Marks, S. L. (2007). Prevalence and Histopathologic Characteristics of Pancreatitis in Cats. *Veterinary Pathology*, 44(1), 39–49. Acedido em Abr. 10, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1354/vp.44-1-39>
- Dennis, R., Kirberger, R. M., Barr, F., & Wrigley, R. H. (2010). In *Handbook of Small Animal Radiology and Ultrasound: Techniques and Differential Diagnoses* (2 ed.). Edinburgh: Elsevier.
- Dodds, W. J. (2016). *Exocrine Pancreatic Insufficiency in Dogs and Cats*. Acedido em Mai. 20, 2017, disponível em: <http://drjeandoddspehealthresource.tumblr.com/post/144356428151/exocrine-pancreatic-insufficiency#.WR-F3WjyvIU>
- Dossin, O. (2011). Laboratory Tests for Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic Diseases. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(2), 86–97. Acedido em Mar. 20, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2011.02.005>
- Dyce, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy* (4 ed.). Saint Louis: Saunders/Elsevier.
- Etue, S. M., Penninck, D. G., Labato, M. A., Pearson, S., & Tidwell, A. (2001). Ultrasonography of the normal feline pancreas and associated anatomic landmarks: a prospective study of 20 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 42(4), 330–6. Acedido em Mar. 18, 2017, disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11499708>
- Ewaschuk, J. B., Naylor, J. M., & Zello, G. A. (2005). D-lactate in human and ruminant metabolism. *The Journal of Nutrition*, 135(7), 1619–25. Acedido em Mar. 27, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987839>

- Fares Taie Instituto de Análisis. (2017). TLI: Medición Cuantitativa de Inmunoreactividad a la Tripsina. Acedido em Mai. 4, 2017, disponível em://www.farestaie.com/laboratorios/division-analisis-veterinarios/pequenos-animales-tli/
- Fisher, J., & Cornell, K. (2003). Surgery of the Exocrine Pancreas. In Slatter, D. (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (3 ed.). (pp. 752-765). Philadelphia: Saunders
- Forman, M. A., Marks, S. L., De Cock, H. E. V, Hergesell, E. J., Wisner, E. R., Baker, T. W., Kass, P. H., Steiner, J.M. & Williams, D. A. (2004). Evaluation of serum feline pancreatic lípase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(6), 807–15. Acedido em Mai. 3, 2017, disponível em://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638263
- Fossum, T. W., & Caplan, E. R. (2013).Surgery of the Pancreas. In Fossum, T. W. (Ed.), *Small Animal Surgery* (4 ed.). (pp. 650-667). St. Louis: Elsevier Mosby.
- Fragkou, F. C., Adamama-Moraitou, K. K., Poutahidis, T., Prassinou, N. N., Kritsepi-Konstantinou, M., Xenoulis, P. G., Rallis, T. S. (2016). Prevalence and Clinicopathological Features of Triaditis in a Prospective Case Series of Symptomatic and Asymptomatic Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), 1031–1045. Acedido em Abr. 19, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.14356>
- Frame, M. (2006). Gastro-intestinal Tract including Pancreas . In P. Mannion (Ed.), *Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice* (1 ed.). (pp.81-106). Iowa: Blackwell.
- Frank, P. M. (2013). Pancreas. In D. E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* (6 ed.). (pp. 667- 671). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Frappier, B. L. (2013). Digestive System. In B. L. Frappier & J. A. Eurell (Eds.), *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. (6 ed.). (pp. 206-208). Iowa: Blackwell.
- Gough, A. (2007). *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine* (1a ed.). Iowa: Blackwell Publishing.
- Grange, R. D., Thompson, J. P., & Lambert, D. G. (2014). Radioimmunoassay, enzyme and non-enzyme-based immunoassays. *British Journal of Anaesthesia*, 112(2), 213–216. Acedido em Mai. 3, 2017, disponível em:<https://doi.org/10.1093/bja/aet293>
- Greco, D. S., & Stabenfeldt, G. H. (2008). Endocrine Glands and Their Function. In J. G. Cunningham & B. G. Klein (Eds.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. (5 ed.). (pp.374-407). St. Louis: Elsevier Saunders
- Gunn-Moore, D., & Miller, J. B. (2006). The cat with weight loss and a good appetite. In J. Rand (Eds.), *Problem-based Feline Medicine* (1 ed.). (pp. 301-129). London: Saunders Elsevier.
- Hauck, S. R., Gisselman, K., Cordner, A., & Nicholson, A. G. (2016). Chronic Vomiting in Cats: Etiology and Diagnostic Testing. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52(5), 269–276. . Acedido em Abr. 26, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6290>

- Hecht, S., & Baron, M. (2011). Pancreas. In F. Barr & L. Gaschen (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Ultrasonography* (1 ed.). (pp.140-145) Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Hecht, S., & Henry, G. (2007). Sonographic Evaluation of the Normal and Abnormal Pancreas. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(3), 115–121. Acedido em Abr. 21, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.05.005>
- Hecht, S., Penninck, D. G., Mahony, O. M., King, R., & Rand, W. M. (2006). Relationship of pancreatic duct dilation to age and clinical findings in cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 47(3), 287–94. Acedido em Abr. 30, 2017, disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700181>
- Heilmann, R. M., & Steiner, J. M. S. (2013). Laboratory Approach - Pancreas. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and Feline Gastroenterology* (1 ed.). (pp.188-195). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Herd, T., & Sayegh, A. (2013). Secretions of the Gastrointestinal Tract. In B. G. Klein (Eds.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. (5 ed.). (pp. 288-296). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Herd, T., & Sayegh, A. (2013a). Digestion and Absorption: The Nonfermentative Processes. In B. G. Klein (Ed.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. (5 ed.). (pp. 297-319). St. Louis, Missouri : Elsevier Saunders.
- Hill's (2007). *Hill's Atlas of Veterinary Clinical Anatomy*. Hill's Pet Nutrition: Veterinary Medicine Publishing Company.
- Hoffmann, W. E., & Solter, P. F. (2008). Trypsin and Trypsinogen. In J. J. Keneko, J. W. Harvey & M. L. Bruss (Eds.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (6 ed.). (pp. 367-368). Burlington: Elsevier.
- Hong, J. H., Park, S., Shcheynikov, N., & Muallem, S. (2014). Mechanism and synergism in epithelial fluid and electrolyte secretion. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 466(8), 1487–99. Acedido em Mar. 29, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1390-1>
- Hornbuckle, W. E., Simpson, K. W. & Tennant, B. C. (2008). Gastrointestinal Function. In J. J. Keneko, J. W. Harvey & M. L. Bruss (Eds.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (6 ed.). (pp. 413-447). Burlington: Elsevier
- Hyttel, P.(2010). Development of the gastro-pulmonary system. In Hyttel, P., Sinowartz, F., Vejlsted, M. & Betteridge, K. (Eds.), *Essentials of domestic animal embryology* (1 ed.). (pp.216-251). Saunders.
- Jaworek, J., Nawrot-Porabka, K., Leja-Szpak, A., & Konturek, S. J. (2010). Brain-gut axis in the modulation of pancreatic enzyme secretion. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 61(5), 523–31. Acedido em Mar. 29, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21081795>
- Jensen, W. A. (2012). Immunodiagnostics: Current Use and Future Trends in Veterinary Medicine. In M. A. Thrall, G. Weiser, R. W. Allison, & T. W. Campbell (Eds.), *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. (2 ed.). (pp.51-57). Iowa: Wiley-Blackwell.

- Jergens, A. E., & Allenspach, K. (2016). Feline Inflammatory Gastrointestinal Disease. In S. E. Little (Ed.), *August's Consultations in Feline Internal Medicine* (Volume 7). (pp.129-137). St. Louis: Elsevier.
- Junqueira, L., & Carneiro, J. (2013). Órgãos associados ao trato digestivo. In *Histologia Básica* (12 ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kaiser, C. R. (2013). Cobalamin, Folsäure, Trypsin-like-Immunoreactivity (TLI) und pankreasspezifische Lípase (Spec cPL®/Spec fPL®): Interpretation und klinische Relevanz für die Kleintierpraxis. *IDEXX Laboratories*. Acedido em Abr. 3, 2017, disponível em: [https://www.idexx.eu/globalassets/documents/country-specific/germany/artikl-und-veroeffentlichungen/kleintiere/gastroenterologie/du\\_profilp.pdf](https://www.idexx.eu/globalassets/documents/country-specific/germany/artikl-und-veroeffentlichungen/kleintiere/gastroenterologie/du_profilp.pdf)
- Kealy, J. K., McAllister, H., & Graham, J. P. (2011). *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat* (5 ed.). St. Louis: Saunders.
- Kennedy, O. C., & Williams, D. A. (2012). Exocrine pancreatic insufficiency in dogs and cats: online support for veterinarians and owners. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(3), 117–22. Acedido em Mai. 20, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.05.001>
- Kook, P. H., Zerbe, P., & Reusch, C. E. (2011). Exokrine Pankreasinsuffizienz bei der Katze. *Schweiz. Arch. Tierheilk*, 153(1), 19–25. Acedido em Abr. 3, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000138>
- Langley-Hobbs, S., Demetriou, J., & Ladlow, J. (2013). *Feline Soft Tissue and General Surgery* (1 ed.). Saunders.
- Lee, M. G., Ohana, E., Park, H. W., Yang, D., & Muallem, S. (2012). Molecular Mechanism of Pancreatic and Salivary Gland Fluid and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Secretion. *Physiological Reviews*, 92(1), 39–74. Acedido em Març. 27, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2011>
- Lidbury, J. A., & Suchodolski, J. S. (2016). New advances in the diagnosis of canine and feline liver and pancreatic disease. *The Veterinary Journal*, 215, 87–95. Acedido em Abr. 7, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.02.010>
- Lindkvist, B. (2013). Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World Journal of Gastroenterology*, 19(42), 7258-7266. Acedido em Març. 23, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7258>
- Mansfield, C. (2013). Practical Interpretation and Application of Exocrine Pancreatic Testing in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(6), 1241–1260. Acedido em Abr. 13, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.07.014>
- Mansfield, C. (2016). The Challenges of Pancreatitis in Cats: A Diagnostic and Therapeutic Conundrum. In S. E. Little (Ed.) *August's Consultations in Feline Internal Medicine* (Volume 7). (pp. 169-177). St. Louis: Elsevier.
- Mansfield, C., & Jones, B. (2001). Review of Feline Pancreatitis Part One: The Normal Feline Pancreas, the Pathophysiology, Classification, Prevalence and Aetiologies of Pancreatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3(3), 117–124. Acedido em Mar. 12, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0129>

- Marino, C., & Gorelick, F. (2017). Pancreatic And Salivary Glands. In W. Boron & E. Boulpaed (Eds.), *Medical Physiology* (3 ed.) (pp. 879-898). Philadelphia: Elsevier.
- Mitchell, R., Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2017). *Pocket Companion to Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (9 ed.). Philadelphia: Elsevier
- Morandi, F. (2009). The Pancreas. In R. T. O'Brien & F. Barr (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging* (1 ed.). (pp. 157-165). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Nelson, R. W. & Couto, C. G. (2014). *Small animal internal medicine* (5 ed.). Missouri: Elsevier Mosby.
- Noort, R. van. (2010). The exocrine pancreas. In *Scientific proceedings: companion animals programme*. Acedido em Mar. 19, 2017, disponível em: [http://www.voorjaarsdagen.eu/proceedings/category/44-companion-animal-scientificprogram-2010?download=984:noort\\_the-exocrine-pancreas&start=40](http://www.voorjaarsdagen.eu/proceedings/category/44-companion-animal-scientificprogram-2010?download=984:noort_the-exocrine-pancreas&start=40)
- Packer, R. A., Cohn, L. A., Wohlstadter, D. R., Shelton, G. D., Naylor, J. M., Zello, G. A., Ewaschuk, J. B, Williams, D. A., Ruaux, C. G. & O'Brien, D. P. (2005). D-Lactic Acidosis Secondary to Exocrine Pancreatic Insufficiency in a Cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(1), 106–110. Acedido em Abr. 9, 2017, disponível em <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02667.x>
- Pang, B. C. M., & Cheung, B. K. K. (2008). Applicability of Two Commercially Available Kits for Forensic Identification of Saliva Stains. *Journal of Forensic Sciences*, 53(5), 1117–1122. Acedido em Mar, 20, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2008.00814.x>
- Phillips, P. A., Yang, L., Shulkes, A., Vonlaufen, A., Poljak, A., Bustamante, S., Warren, A., Xu, Z., Guilhaus, M., Pirola, R., Apte, M. V. & Wilson, J. S. (2010). Pancreatic stellate cells produce acetylcholine and may play a role in pancreatic exocrine secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(40), 17397–17402. Acedido em Abr. 3, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000359107>
- Rallis, T. S. (2004). Exocrine Pancreatic Insufficiency in Dogs and Cats: An Update. In *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. Acedido em Fev, 19, 2017, disponível em <http://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?meta=generic&pid=11181&catid=209&id=3852222>
- Rand, J., & Gottlieb, S. A. (2017). Feline Diabetes Mellitus. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine : diseases of the dog and the cat* (8 ed.).(pp.4306-4334). St. Louis: Elsevier
- Randall, D. J., Burggren, W. W. & French, K. (2000). *Eckert Fisiologia Animal : Mecanismos e Adaptações* (4 ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Raraty, M., Ward, J., Erdemli, G., Vaillant, C., Neoptolemos, J. P., Sutton, R., & Petersen, O. H. (2000). Calcium-dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(24), 13126–31. Acedido em Abr. 3, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.24.13126>

- Rodrigues, S. S., Fonseca, C. C., & Neves, M. T. D. (2005). Células endócrinas do sistema gastroenteropancreático: Conceitos, distribuição, secreções, ação e controle. *Arquivos de Ciências Veterinárias E Zoologia Da UNIPAR*, v. 8, n. 2, 171–180. Acedido em Abr. 5, 2017, disponível em: <http://189.126.110.61/acvzunipar/article/view/13339/14208>.
- Ruau, C. G. (2008). Diseases of Exocrine Pancreas. In R. V. Morgan (Ed.), *Handbook of Small Animal Practice* (5a ed.). (pp. 406-414). St. Louis: Saunders Elsevier
- Ruau, C. G. (2017). Feline Pancreatitis. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine : diseases of the dog and the cat* (8 ed.). (pp. 4110-4117). St. Louis: Elsevier.
- Ruau, C. G., Steiner, J. M., & Williams, D. A. (2001). Metabolism of amino acids in cats with severe cobalamin deficiency. *American Journal of Veterinary Research*, 62(12), 1852–8. Acedido em Mar. 17, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11763170>
- Ruau, C. G., Steiner, J. M., & Williams, D. A. (2005). Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypcobalaminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(2), 155–60. Acedido em Mar. 26, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15822558>
- Rutz, G. M., Steiner, J. M., Bauer, J. E., & Williams, D. A. (2004). Effects of exchange of dietary medium chain triglycerides for long-chain triglycerides on serum biochemical variables and subjectively assessed well-being of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *American Journal of Veterinary Research*, 65(9), 1293–1302. Acedido em Mai. 25, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1293>
- Rutz, G. M., Steiner, J. M., & Williams, D. A. (2002). Oral bleeding associated with pancreatic enzyme supplementation in three dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(12), 1716–8, 1714. Acedido em Mai. 25, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12494968>
- Schaer, M. (2016). Exocrine Pancreatic Insufficiency. In M. Schaer & F. P. Gaschen (Eds.) *Clinical Medicine of the Dog and Cat*. (3 ed.). (pp. 380-383). Boca Raton: CRC Press.
- Seddon, D. (2012). Laboratory Evaluation of Digestion and Intestinal Absorption. In M. A. Thrall, G. Weiser, R. W. Allison, & T. W. Campbell (Eds.), *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*. (2a ed.). (pp.441-457). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Simpson, K. (2003). Exocrine Pancreatic Insufficiency. In T. R. Tams (Eds.), *Handbook of Small Animal Gastroenterology* (2 ed.). (pp. 365-368). St.Louis: Saunders.
- Simpson, K. W. (2001). Editorial: The Emergence of Feline Pancreatitis. *J Vet Intern Med*, (15), :327–328. Acedido em Mai. 18, 2017, disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2001.tb02324.x/pdf>
- Simpson, K. W. (2015). Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 40–49. <https://doi.org/10.1111/jsap.12313>
- Simpson, K. W., Fyfe, J., Cornetta, A., Sachs, A., Strauss-Ayali, D., Lamb, S. V., & Reimers, T. J. (2001). Subnormal Concentrations of Serum Cobalamin (Vitamin B12) in Cats with Gastrointestinal Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(1), 26–32. Acedido em Mai. 26, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2001.tb02293.x>

- Spillmann, T. (2017). Pancreatitis. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine : Diseases of the Dog and the Cat* (8 ed.). (pp.4090-4092). St. Louis: Elsevier.
- Stanfield, C. L. (2013). Pancreas. In *Principles of Human Physiology* (5 ed.). Pearson Education.
- Steiner, J. M. (2012). Exocrine Pancreatic Insufficiency in the Cat. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(3), 113–116. Acedido em Mar. 12, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.04.005>
- Steiner, J. M. (2017). Exocrine Pancreatic Insufficiency. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine : Diseases of the Dog and the Cat* (8ed.). (pp.4120-4126). St. Louis: Elsevier.
- Steiner, J. M. (2016). Exocrine Pancreatic Insufficiency. In L. P. Tilley & F. W. K. Smith (Eds.), *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. (6 ed.). (pp.474-475). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Steiner, J. M. (2008). *Small Animal Gastroenterology* (1 ed.). Hannover: Schlütersche.
- Steiner, J. M. (2010). Exocrine Pancreatic Insufficiency. In J. R. August (Ed.), *Consultations in Feline Internal Medicine* (Volume 6). (pp. 225-230). St. Louis: Saunders Elsevier.
- Steiner, J. M. (2010a). *Serum Trypsin-Like Immunoreactivity (TLI)*. Acedido em Mai. 2, 2017, disponível em: <http://vetmed.tamu.edu/gilab/service/assays/tli>
- Steiner, J. M. (2015). Exocrine Pancreatic Insufficiency. In E. Côté (Ed.), *Clinical Veterinary Advisor. Dogs and Cats* (3 ed.). (p. 338). St. Louis: Elsevier.
- Steiner, J. M., Medinger, T. L., & Williams, D. A. (1996). Development and validation of a radioimmunoassay for feline trypsin-like immunoreactivity. *American Journal of Veterinary Research*, 57(10), 1417–20. Acedido em Mai. 4, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8896676>
- Steiner, J. M., & Williams, D. A. (2000). Serum feline trypsin-like immunoreactivity in cats with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(6), 627–9. Acedido em Mar. 12, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110385>
- Steiner, J. M., Williams, D. A., Moeller, E. M., & Melgarejo, T. (2000). Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for feline trypsin-like immunoreactivity. *American Journal of Veterinary Research*, 61(6), 620–3. Acedido em Jan. 2, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10850835>
- Steiner, J. M., & Xenoulis, P. G. (2013). Diagnostic Evaluation of the Pancreas. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and Feline Gastroenterology* (1 ed.). (pp. 803-812). St. Louis: Elsevier.
- Stockham, S. L., & Scott, M. A. (2008). Exocrine Pancreas and Intestine. In *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology* (2a ed.). (pp. 739-759). Iowa: Blackwell Publishing.
- Stonehewer, J. (2004). The Liver and Pancreas. In E. A. Chandler, C. J. Gaskell, R.M. Gaskell (Eds.), *Feline Medicine and Therapeutics* (3 ed.). (pp.435-450). Iowa: Blackwell Publishing

- Suchodolski, J. S. (2008). Alterations in the small intestinal microflora (Small intestinal bacterial overgrowth). In J. Steiner (Ed.), *Small Animal Gastroenterology* (1a ed.). (pp.202-207). Hannover: Schlütersche.
- Suchodolski, J. S. (2013). Laboratory Approach - Stomach and Small Intestine. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and Feline Gastroenterology* (1 ed.). (pp. 177-188). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2003). Laboratory assessment of gastrointestinal function. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(4), 203–10. Acedido em Abr. 8, 2017, disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(03\)00075-6](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(03)00075-6)
- Swift, N. C., Marks, S. L., MacLachlan, N. J., & Norris, C. R. (2000). Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(1), 37–42. Acedido em Mar. 18, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.37>
- Tams, T. R. (2003). *Handbook of Small Animal Gastroenterology* (2 ed.). St.Louis, Missouri : Saunders.
- Tarpley, H. L. (2011). Digestive System. In K. S. Latimer, Ed *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine : Clinical Pathology*. (5a ed.). (pp. 231-246). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Tefft, K. M. (2015). Exocrine pancreatic insufficiency in dogs and cats. In *Indiana Veterinary Medical Association Annual Meeting*. Acedido em Mar. 5, 2017, disponível em [http://c.ymcdn.com/sites/www.invma.org/resource/resmgr/2015\\_speaker\\_proceedings/\\_dr.\\_karen\\_tefft\\_epi\\_notes.pdf](http://c.ymcdn.com/sites/www.invma.org/resource/resmgr/2015_speaker_proceedings/_dr._karen_tefft_epi_notes.pdf)
- Thompson, K. A., Parnell, N. K., Hohenhaus, A. E., Moore, G. E., & Rondeau, M. P. (2009). Feline exocrine pancreatic insufficiency: 16 cases (1992–2007)\*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(12), 935–940. Acedido em Mar. 12, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.04.004>
- Tilley, L. P., & Smith, F. W. K. (2016). *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline* (6 ed.). Oxford: Wiley Blackwell
- Toresson, L., Steiner, J. M., Olmedal, G., Larsen, M., Suchodolski, J. S., & Spillmann, T. (2017). Oral cobalamin supplementation in cats with hypcobalaminaemia: a retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1098612X1668940. Acedido em Mar. 26, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1177/1098612X16689406>
- Washabau, R. J., & Day, M. J. (2013). Pancreas - Structure and Function. In R. J. Washabau & M. J. Day, *Canine and Feline Gastroenterology* (1a ed.). (pp. 799-803). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Washabau, R. J. (2013a). Integration of Gastrointestinal Function. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and Feline Gastroenterology* (1 ed.).(pp.1-31). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Watanabe, T., Hoshi, K., Zhang, C., Ishida, Y., & Sakata, I. (2012). Hyperammonaemia due to cobalamin malabsorption in a cat with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(12), 942–945. Acedido em Abr. 11, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1177/1098612X12458101>

- Watson, P. (2005). Exocrine Pancreatic Insufficiency. In E. Villiers & L. Blackwood (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology* (2 ed.). (pp. 233- 235). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Watson, P. (2015). Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *Journal of Small Animal Practice*, 56(1), 3–12. Acedido em Abr. 17, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1111/jsap.12293>
- Whitley, E. M. (2014). Comparative Pancreatic Pathology. In L. M. McManus & R. N. Mitchell, (Eds.), *Pathobiology of Human Disease : a Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms* (1 ed.). (pp. 1101-1123). Waltham: Elsevier
- Wiberg, M. (2013). Pancreas - Insufficiency. In R. J. Washabau & M. J. Day (Eds.), *Canine and Feline Gastroenterology* (1 ed.). (pp.834-838). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Willard, M. D., & Twedt, D. C. (2012). Trypsin-Like Immunoreactivity. In M. D. Willard & H. Tvedten, *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. (5a ed.). (p.205). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Williams, D. A. (2005). Diseases of the exocrine pancreas. In Hall, E., Simpson, J., W. & Williams, D. A. (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*. (2a ed.) (pp.222-239). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Williams, D. A. (2009). Feline Exocrine Pancreatic Disease. In J. D. Bonagura & D. C. Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy. XIV* (14 ed.). (pp. 538-541). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders
- Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2012). Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(3), 312–324. Acedido em Mai. 3, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2012.00458.x>
- Xenoulis, P. G., Fradkin, J. M., Rapp, S. W., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2007). Suspected isolated pancreatic lipase deficiency in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), 1113–6. Acedido em Mar. 17, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17939573>
- Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2008). Current Concepts in Feline Pancreatitis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 23(4), 185–192. Acedido em Mai. 3, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2008.08.005>
- Xenoulis, P. G., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2008a). Chronic Pancreatitis in Dogs and Cats. *Compendium*, 30(3), 166-80–1. Acedido em Jul. 17, 2017, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18409143>
- Xenoulis, P. G., Zoran, D. L., Fosgate, G. T., Suchodolski, J. S., & Steiner, J. M. (2016). Feline Exocrine Pancreatic Insufficiency: A Retrospective Study of 150 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), 1790–1797. Acedido em Mar. 12, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.14560>
- Xenoulis, P., & Steiner, J. (2009). Pancreatitis Felina. *Veterinary Focus*, 19(2), 11–19. Acedido em Mai. 1, 2017, disponível em: <http://www.fcv.unl.edu.ar/archivos/posgrado/especializaciones/espsaludanimal/informacion/material/060910/Pancreatitis.pdf>

- Zini, E., Ferro, S., Lunardi, F., Zanetti, R., Heller, R. S., Coppola, L. M., Guscetti, F., Osto, M., Lutz, T. A., Cavicchioli, L. & Reusch, C. E. (2016). Exocrine Pancreas in Cats With Diabetes Mellitus. *Veterinary Pathology*, 53(1), 145–152. Acedido em Abr. 6, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.1177/0300985815603434>
- Zoran, D. L. (2006). Evaluation of serum feline pancreatic lípase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(6), A1. Acedido em Mai. 3, 2017, disponível em: <https://doi.org/10.5326/42.6.toc>

## INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA EM 2 GATOS

Santos, S.<sup>1,2</sup>, Spínola, S.<sup>1</sup>, Niza, R.<sup>1</sup>, Parreira, P.<sup>1</sup>, Mestrinho, L.<sup>2</sup>, Leal, N.<sup>3</sup> Niza, M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Azevet Clínica Veterinária, Portugal

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Portugal

<sup>3</sup>Aniaid Clínica Veterinária, Portugal

A insuficiência pancreática exócrina é uma síndrome caracterizada pela síntese e secreção inadequadas de enzimas produzidas pelas células acinares pancreáticas, culminando numa insuficiente atividade das enzimas digestivas, o que resulta em má absorção e má digestão, com perda de peso, polifagia e esteatorreia. Sendo esta doença rara em gatos e os sinais clínicos associados inespecíficos, é comum existirem casos que permanecem não diagnosticados. Este trabalho visa relatar dois casos clínicos de felinos com insuficiência pancreática exócrina, demonstrando a importância de considerar esta doença enquanto diagnóstico diferencial em gatos com sintomatologia digestiva vaga, de modo a realizar um correto tratamento e monitorização.

Foram apresentados à consulta dois pacientes da espécie felina, um macho com 11 anos de idade com 3,1 kg de peso corporal e uma fêmea com 8 anos de idade com 2,7 kg de peso corporal, ambos de raça Europeu Comum, com história de perda de peso progressiva e diarreia crónica, vômito ocasional e períodos de polifagia intercalados com períodos de anorexia.

O hemograma e as bioquímicas não apresentaram alterações. Ao Rx no abdómen craniomedial de ambos os animais, observou-se a um aumento da radiopacidade não expectável, a qual no macho era compatível com calcificação. A ecografia abdominal revelou no primeiro caso, o lobo pancreático esquerdo hipocogénico, mas sem mais alterações detetadas e no segundo caso um pâncreas pequeno, espessado e com contornos irregulares assim como um espessamento da muscular do intestino delgado. De modo a obter um diagnóstico definitivo foi realizado em ambos os casos laparotomia exploratória. No primeiro paciente o pâncreas tinha o parênquima heterogéneo com zonas de calcificação dispersas que comprimiam o ducto pancreático, mas não havendo ainda obstrução completa (verificado por enterotomia e

observação da drenagem da papila duodenal). O fragmento enviado para análise histológica permitiu concluir que era compatível com pancreatite necrosante crônica, exibindo áreas de necrose e mineralização distrófica características de lesões do tipo destrutivo do parênquima. O segundo paciente apresentou atrofia acentuada do pâncreas, que se encontrava firme à palpação e difícil ao corte. A amostra enviada para histopatologia revelou marcada fibrose intersticial com deformação do perfil dos lóbulos que se apresentam arredondados e muito pobres em estruturas glandulares, indicando estar em curso pancreatite crônica fibrosa marcadamente de tipo intersticial.

Valores séricos de fTLI inferiores ou iguais a 8 µg/L estabelecem o diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina, o que sucedeu em ambos os pacientes.

Após o diagnóstico, os pacientes iniciaram uma dieta com baixo teor em gorduras e suplementados com enzimas pancreáticas sintéticas (*Kreon*). Verificou-se uma resposta clínica favorável, com resolução da diarreia e ganho de peso. O primeiro paciente morreu passados 2 anos devido a um quadro de insuficiência renal crônica enquanto o segundo permanece estável e bem controlado. Apesar de ser pouco comum em felinos, a insuficiência pancreática exócrina não deve ser desconsiderada na prática clínica.